Ю. Л. Нуллер

СТРУКТУРА ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

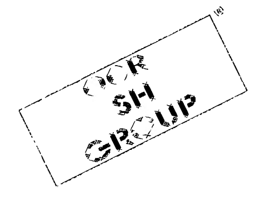




Ю.Л. Нуллер

СТРУКТУРА ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ





УДК 616.89
ББК 56.12
Н87

Текст подан в авторской редакции

Нуллер Ю.Л.
Н87 Структура психических расстройств. — К.: Сфера, 2008. — 128 с.
ISBN 966-8782-44-5.

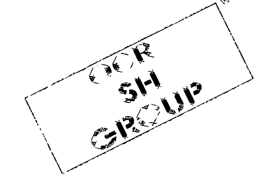
Неоконченная монография доктора медицинских наук, профессора Ю.Л. Нуллера посвящена рассмотрению структуры психических расстройств и изучению этиологии, патогенеза, методов лечения и прогноза некоторых форм психических расстройств. Она является результатом многолетней работы автора, возглавлявшего в последние годы жизни отделение клинических и экспериментальных исследований новых психотропных средств в НИИ им В М Бехтерева в Санкт-Петербурге.

Для врачей-психиатров и всех тех, кто изучает современные тенденции психиатрии.

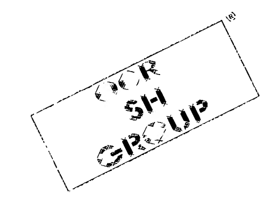
ББК 56.12

ISBN 966-8782-44-5

Содержание



1*


SH
GROUP

Предисловие

Большинство психиатров предпочитают изучать какую-либо отдельную проблему. Представляемая вниманию читателя монография даже в неоконченном виде носит фундаментальный характер, поскольку затрагивает основные проблемы психиатрии. Она написана на основе многолетних исследований автора и его коллег, углубленного изучения и оригинальной трактовки научных трудов классиков психиатрии и современных зарубежных авторов.

Неоконченная книга Ю. Нуллера посвящена рассмотрению структуры психических расстройств, а также изучению этиологии, патогенеза, методов лечения и прогноза некоторых форм психических расстройств.

Вопрос о структуре психических расстройств — это «красная нить», которая позволяет рассмотреть основные проблемы психиатрии в динамике от Мореля до наших дней.

То изложение, которое предлагается, существенно облегчит современным читателям понимание всей глубины и сложности современного подхода к изучению основных тенденций психиатрии. Стремление Ю.Л. Нуллера добраться до самой сути, до философского осмысления психических расстройств делает книгу очень сложной и необычной. Основное достоинство ее заключается в том, что она заставляет и учит думать. К сожалению, труд не закончен и можно только предположить, какого интересного материала мы лишились.

Глава 1 посвящена вопросу, к которому Ю. Нуллер неоднократно возвращался, — смене парадигм в психиатрии, на основании которых формируются критерии «научности» и научной достоверности исследований и гипотез. Автор не отбрасывает наблюдения и гипотезы старых авторов, а учитывает тонкие клинические описания естественного течения психозов и их психопатологию, не измененную психофармакотерапией. Ю. Нуллер анализирует многочисленные классификации психических заболеваний по этиологическому принципу, основанные на описании отдельных разрозненных симптомов, и прослеживает их до наших дней. Существова-

ние большого количества парадигм в психиатрии породили разнообразные взгляды на формирование и границы психозов: нозологический подход Кальбаума и нозологическую концепцию Крепелина; наличие типичных «ядерных» и атипичных «краевых» психозов Кляйста и Леонгарда; возможность сочетания, по мнению ряда авторов (Р. Гаупп, И. Ланге, Э. Кан и др.), двух нозологических форм психозов — шизофрении и маниакально-депрессивного; меняющиеся подходы к отграничению границ шизофрении от Е. Блейлера до безудержного расширения диагностических рамок А.В. Снежневского привели к тому, что гипердиагностика шизофрении «захлестнула» советскую психиатрию, а также расширила границы стертых форм психозов и сузила границы новых выделенных форм и т.д. и т.д. Эти данные, по мнению Ю. Нуллера, с одной стороны, привели к накоплению колоссального количества новых данных, но в конечном итоге специалисты столкнулись с все большим количеством противоречивых фактов. В этой связи автор предполагает, что психиатрия, по-видимому, еще не достигла того уровня, на котором можно ожидать появления новых концептуальных гипотез.

Анализ клинических наблюдений классиков психиатрии, современных литературных данных и данных собственного изучения наследственной отягощенности в семьях психически больных, которые изложены в разделе «Назад к Морелю», полностью подтвердил концепцию Мореля (1860) о дегенеративных психозах и возникновении более тяжелых заболеваний в нисходящих поколениях. Данные Ю. Нуллера и его коллег в целом укладываются в теорию процесса вырождения в некоторых (дегенеративных) семьях с удалением носителей патологических генов. Продолжая разрабатывать теорию регистров Крепелина (1920 г.) о том, что одинаковые психические расстройства могут быть обусловлены различными этиологическими факторами, Ю. Нуллер выдвигает тезис, что при любой поломке в деятельности мозга — эндогенной или экзогенной — мозг перестает справляться с адекватной переработкой информации, активная деятельность мозга, достигающая чрезмерной интенсивности, проявляется возбуждением, а на психическом уровне — тревогой, которая может доходить до степени несовместимости с нормальным существованием организма. Но если клиниче-

ская картина психического расстройства определяется сочетанием множества факторов, то неспецифическим пусковым механизмом является тревога.

Тревоге — как эмоциональной реакции, как черте личности, как основному компоненту ряда расстройств личности, и как симптому в структуре психотических синдромов — посвящена в монографии отдельная глава «Тревога и эмоции». Подробно рассматриваются патогенетические механизмы при интенсивной тревоге, увеличении двигательной активности или заторможенности. Традиционному утверждению о связи ажитации с тревогой, депрессии — с заторможенностью противопоставляется тезис о том, что у значительной части заторможенных депрессивных больных преобладающим компонентам синдрома является не депрессия, а тревога, что нашло подтверждение при применении диазепамового теста (при внутривенном введении 30,0 диазепама, воздействующего только на тревогу, уменьшалась или полностью исчезала скованность). Состоянию тревоги, как первому симптому психической несостоятельности головного мозга, автор придает очень большое значение, считая адекватную тревогу важнейшим адаптивным механизмом, без которого невозможно само существование человека, причем роль тревоги в генезе и структуре психозов, по мнению Ю. Нуллера, недооценивается.

Самый большой объем в монографии занимают проблемы аффективных расстройств, их тип течения, границы «эндогенного» аффективного расстройства. Автор подробно излагает свою точку зрения на причины возникновения депрессии, связи звеньев патогенеза с особенностями биохимии, иерархией и динамикой клинических симптомов. Глубину изучения депрессии, ее связи с наследственностью, стрессами, особенно перенесенными в детском возрасте, атипичность течения в ряде случаев и т. д. и т. п., пожалуй, нельзя сравнить ни с одной публикацией по данной теме (в доступной нам литературе). Вывод автора о том, что депрессия является паталогической формой защитной реакции, подробно обосновывается. Очень интересны практические выводы Ю. Нуллера о том, что трудности лечения депрессивных состояний объясняются изменениями биохимических синдромов и непосредственным действием антидепрессантов, что необходимо учитывать при выборе лечения.

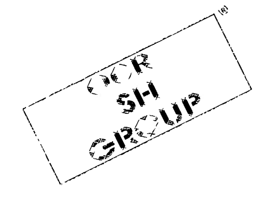
Отдельный раздел посвящен маниакальным состояниям, дифференциальной диагностике кататонического и маниакального возбуждения, кататонической и депрессивной заторможенности, шизоаффективным психозам.

Неоконченную главу, посвященную проблемам шизофрении, Ю. Нуллер начал с описания аутистического барьера и связанных с ним психических расстройств.

К сожалению, фундаментальный труд Ю. Нуллера не окончен. Эта монография — итог профессиональной деятельности великолепного человека и психиатра. Эта книга — «попытка проследить пути развития и наметить теоретические пути и перспективы, осмыслить прошлое и прошлые идеи, ... вскрыть существующие противоречия» и при этом, как предлагает автор, учитывать, что среди различных путей исследования наиболее плохой — «единственно правильный».

Автор считал, что «книгу стоит написать, когда ты много знаешь из чтения или когда ты много видел, т. е. из опыта, как писали классики». Эти слова Юрия Львовича полностью относятся к нему. Энциклопедические знания и богатейший опыт позволили Ю.Л. Нуллеру написать замечательную книгу, которая заставляет и учит думать. Представив в монографии все многообразие и взаимосвязь отдельных симптомов и синдромов при основных психических расстройствах, он собирался в дальнейшем продолжить работу и приблизиться к пониманию тех вопросов, на которые до настоящего времени нет однозначных ответов, и, в частности, к вопросу «что есть и есть ли шизофрения?»

А.И. Коротенко,
канд. мед. наук



Глава 1 СМЕНА ПАРАДИГМ В ПСИХИАТРИИ? (Обзор)

Примитивизм клиники /дсм. мкб и учебников, но изощренность научных прорывов

Можно ли считать психиатрию наукой в строгом смысле этого слова? Этот вопрос дискутировался еще совсем недавно. Однако последние два десятилетия он, по-видимому, решился в пользу признания за психиатрией статуса науки: в ней стали широко использоваться точные биохимические методики, сложные способы изображения мозга, такие как позитронно-эмиссионная и ядерная магнитно-резонансая томография, единообразной и, на первый взгляд, более объективной стала нозологическая классификация психических расстройств за счет внедрения МКБ-10 и DSM-III, а затем DSM-IV. К клиническим исследованиям стали применяться строгие научные критерии: современная статистическая обработка, обязательное наличие адекватного контроля и т. п. За счет появления новых возможностей происходит стремительное накопление данных, настолько быстрое, что книга, посвященная этим вопросам, может устареть почти сразу после ее выхода. Значительная часть полученных фактов не укладывается в теории крупнейших психиатров XIX–XX веков: Мореля, Маньяна, Крепелина, Е. Блейлера, Кречмера и др. Однако нельзя отбрасывать наблюдения и гипотезы старых авторов на том основании, что они не соответствуют современным критериям научной достоверности. Действительно, в то время не было изощренных статистических процедур и верифицированных классификационных критериев, однако представления классиков психиатрии основывались на многочисленных и тщательных клинических наблюдениях, а умели они наблюдать и делать выводы их своих наблюдений ничуть не хуже, чем современные исследователи. Для того чтобы убедиться в этом, достаточно прочитать их труды, насыщенные тонкими клиническими описаниями и интересными мыслями. Кроме того, психиатры прошлого имели возмож-

2

ность наблюдать естественное течение психозов и их психопатологию, не измененные психофармакотерапией.

Накопив большое количество новых данных, психиатрия, по-видимому, еще не достигла того уровня, на котором можно ожидать появления новых концептуальных гипотез. В какой-то степени это объясняется современной тенденцией к максимальной объективизации и непредвзятости проводимых исследований и соответственно скептическим отношением к работам, планируемым на основании умозрительных гипотез. Однако именно теоретические представления, даже ошибочные, стимулировали развитие научной психиатрии. Поэтому для того, чтобы прогнозировать пути ее дальнейшего развития, необходимо проследить этапы формирования новых гипотез в этой отрасли медицины. При этом более важно и интересно проследить последовательность возникновения и смены научных парадигм в психиатрии, а не описывать взгляды и достижения отдельных исследователей или школ.

Термин «парадигма» вошел в научный обиход после появления в 1962 г. книги Т. Куна «Структура научных революций». Под парадигмой понимается совокупность теоретических взглядов, убеждений, ценностей, методических подходов, которые объединяют членов данного научного сообщества. На основании парадигмы формулируются критерии «научности» и научной достоверности исследований и гипотез, ставятся научные задачи и создаются модели для их решения. Новая парадигма возникает в результате крупного открытия, опровергающего предыдущие представления или принципиально изменяющего их, т. е. вносящего в науку новые идеи и формирующего новую революционную теорию. Она объединяет многочисленные факты в непротиворечивую систему, становится стержнем, на который они нанизываются. «Факты», как писал Клод Бернар, «сами по себе ни велики, ни малы. Крупное открытие — это факт, появление которого приводит к мыслям, проливающим широкий свет, рассеивающий много непонятного и показывающий нам новые пути». При этом необходимо, чтобы научное сообщество или значительная часть ученых были подготовлены к принятию новой парадигмы, т. е. чтобы в научном мышлении уже витали новые идеи, а сама данная наука обладала возможностями для доказательства этой новой теории. Примерами

парадигмы являются ньютоновская, а затем эйнштейновская теории в физике или парадигма Лавуазье в химии, Пастера в медицине.

Согласно Т. Куну, в допарадигмальный период той или иной науки уже накопленные и вновь открываемые факты не находят единого объяснения, удовлетворяющего ученых. Теория, объясняющая имеющиеся данные и открывающая перспективы дальнейшего развития науки, становится парадигмой. В ее рамках планируются дальнейшие исследования, причем эти работы имеют целью подтвердить и укрепить существующую парадигму. Однако по мере получения новых данных появляется все больше фактов, не укладывающихся в рамки принятой парадигмы, что в конечном итоге приводит к «научной революции» и появлению новой парадигмы.

Психиатрия первой половины XIX века представляла собой скопление разрозненных описаний отдельных симптомов и основанных на них первых попыток классификации. Возникновение психозов связывали с различными психотравмирующими факторами, алкоголизмом, физическими травмами и заболеваниями. Патологическая наследственность рассматривалась некоторыми психиатрами (Пинель, Эскироль и др.) как возможный предрасполагающий фактор.

Середина XIX столетия была временем расцвета естественных наук, в том числе биологии, в которой стали распространяться эволюционные идеи, и физиологии, «отцом» которой по праву считался Клод Бернар. Это наложило отпечаток на научное мышление в медицине и, вероятно, способствовало появлению теории дегенерации (вырождения), сформулированной Морелем, кстати, другом и соучеником Клода Бернара.

Морель (Morel, 1860) отошел от симптоматологической группировки психических заболеваний и в основу своей классификации положил этиологический принцип. Он считал, что вырождение — это патологическое отклонение от нормального типа, передающееся потомкам и нарастающее в нисходящих поколениях. Наиболее частой причиной дегенерации является наследственность, хотя существуют и другие причины. Эти причины и служили критериями для выделения отдельных групп дегенеративных психических заболеваний. В дегенеративных семьях психические нарушения приобре-

тают все более тяжелые формы, достигая максимума в четвертом поколении, которое уже не может иметь потомства.

Учение Мореля появилась на два года раньше теории Дарвина и созвучно ей: Дарвин, описывая отсев в процессе борьбы за существование менее приспособленных форм, делал упор на прогрессивном аспекте эволюции, Морель, как медик, сосредоточил внимание на элиминации из человеческой популяции семей с наследственно обусловленной патологией.

Идеи Мореля получили широкое распространение по всей Европе: Маньян во Франции, Крафт-Эбинг в Австрии и многие другие психиатры активно разрабатывали проблему дегенерации. Однако по мере накопления новых данных обнаруживались противоречия и слабые стороны парадигмы Мореля: вне ее рамок оставалась значительная часть психических заболеваний. Возникали противоречия по поводу отнесения той или иной группы психических нарушений к дегенеративным, поскольку четких критериев для такой дифференциации не существовало и сходные по клиническим проявлениям психические расстройства часто классифицировались в рубриках дегенеративных или недегенеративных заболеваний. Члены разных поколений одной и той же семьи обнаруживали совершенно разные симптоматологические формы, что ставило под вопрос этиологический принцип классификации Мореля. И самое главное, не удалось установить корреляции между клинически выделяемыми группами дегенеративных психозов и предполагаемыми этиологическими факторами.

Таким образом, в психиатрии по-прежнему существовало большое количество различных заболеваний, выделяемых, иногда весьма произвольно, на основании только лишь симптоматологических признаков. Попытки привязать клинику психозов к поражениям определенных отделов мозга, например работы Мейнерта (1890) или Вернике (Wernicke 1896), не принесли убедительных доказательств, и гипотезы их авторов оставались умозрительными.

В медицине второй половины XIX века безраздельно господствовала парадигма Пастера. В результате его работ множество заболеваний с произвольно установленными размытыми границами, подразделявшихся на две большие группы (диатезы и лихорадки), были разнесены по четко очерченным нозологическим формам, каждая из которых

имела свою этиологию — тот или иной возбудитель. Пастер разработал специфические для каждого заболевания методы терапии и профилактики: вакцины и сыворотки. Таким образом, задача врача сводилась к установлению диагноза путем вычленения из множества симптомов нескольких, патогномоничных для данной болезни, а затем к применению специфической терапии. При необходимости диагноз мог быть подтвержден микробиологическими и паталогоанатомическими исследованиями. Кроме выбора терапии, основанный на этиологии нозологический подход обеспечивал более или менее надежный прогноз. В отношении заболеваний с еще не выявленной этиологией всегда оставалась надежда обнаружить его причину в будущем, что и являлось целью новых исследований. Таким образом, работы Пастера позволили установить связь между клиническими проявлениями и этиологическими факторами для значительной части соматических заболеваний.

Так как психиатры получали медицинское образование, пастеровская парадигма не могла не оказать сильного влияния на их мышление. Стремление осуществить группировку психических заболеваний, связав их клинические проявления с этиологией, привело Э. Крепелина к созданию новой парадигмы в психиатрии. В своих работах он развивал нозологический подход Кальбаума (Kahlbaum, 1863), в большой степени основывавшийся на течении психозов и на исследованиях французских психиатров Falret (1878) и Baillarger (1854), также указывающих на важность критерия течения и выделивших на его основании в качестве самостоятельной нозологической единицы циркулярный психоз. Понимая ненадежность чисто симптоматической группировки психозов, Крепелин использовал три клинических критерия: симптоматику, которой он придавал наименьшее значение, течение и исход, наиболее значимый, с его точки зрения, критерий. Хотя на современном ему уровне знаний этиология психозов не была установлена, Крепелин (Kraepelin, 1904) предполагал, что каждая из форм, выделенных на основании такого комплексного подхода, будет иметь в своей основе присущие лишь ей этиологию и патогенез, т. е. окажется самостоятельным заболеванием (в смысле пастеровской парадигмы), а созданная им классификация психических заболеваний будет естественной. (Естественная классификация (по

терминологии Ампера) основана на главных факторах, определяющих сущность выделенной группы явлений (таксонов), а искусственная — лишь на внешних, часто случайных признаках).

За последующие десятилетия концепция Крепелина была признана большинством психиатров мира. Помимо того что она вписывалась в общемедицинскую парадигму того времени, эта система отличалась строгой аргументацией и внутренней логикой, была создана на основе колоссального количества долговременных наблюдений и обеспечивала прогноз заболевания. Все эндогенные психозы, а они составляют подавляющее большинство психически больных, Крепелин разделил на две большие группы: одна из них характеризовалась прогредиентным течением и рано или поздно заканчивалась дефектом, вторая протекала с интермиссиями, и вне приступов больные не обнаруживали специфических изменений личности. Кроме того, мировая психиатрия наконец обрела общий язык.

Новая парадигма определила главные направления научных исследований: уточнение границ между отдельными психическими заболеваниями, т. е. поиск клинических признаков, патогномоничных для каждой нозологической формы, и попытки найти этиологию отдельных психозов. Именно в этом плане важно проследить основные тенденции развития посткрепелиновской психиатрии.

По мере увеличения количества клинических работ, проводившихся в рамках крепелиновской классификации, росло количество больных, не укладывающихся в точные границы эндогенных психозов: МДП или раннего слабоумия (dementia praecox), названного впоследствии Е. Блейлером шизофренией. Значительная часть больных занимала промежуточное положение, обладая в той или иной степени клиническими признаками обоих психозов. Такое положение подрывало основные положения концепции Крепелина: если выделенные им нозологические формы действительно являются независимыми и каждая из них объединяет больных с единой специфической этиологией, которая определяет клинические характеристики заболевания, то промежуточных форм не должно было бы быть или, в крайнем случае, быть не так много. Поэтому, чтобы спасти парадигму, многочисленные исследования имели целью устранить это противо-

речие. Для того чтобы найти место в классификации для промежуточной группы больных, наметились две тенденции: либо сужение границ двух главных эндогенных психозов путем ужесточения их дифференциально-диагностических критериев и выделение новых нозологических единиц за счет больных с «промежуточными», «краевыми», «атипичными» формами психоза, либо расширение границ одного из психозов путем смягчения диагностических критериев включение в него промежуточных форм. Третий путь — выявление этиологических факторов и группировка больных в соответствии с ними — оказался малопродуктивным, учитывая уровень развития биологических наук того времени. Тем не менее высказывались умозрительные гипотезы о возможности сочетания у одного больного двух и более этиологических факторов.

Так, Kleist (1919) и его школа подразделили шизофрению на «ядерные», атипичные и «краевые» психозы и рассматривали атипичные формы как самостоятельные эндогенные психозы. Дальше всех в этом направлении пошел Leonhard (1957,1967), выделивший многочисленную группу циклоидных психозов и атипичных шизофрений, нозологическая (этиологическая) независимость которых так и не была доказана несмотря на многочисленные генетические исследования. Некоторые психиатры, предельно сужая границы эндогенных психозов за счет крайне строгих клинических критериев, рассчитанных лишь на их типичные ядерные проявления, выделяют в качестве отдельных форм ряд соматогенных, органических, инфекционных психозов, поглотивших «промежуточные» и «атипичные» случаи (Случевский И.Ф., 1957). Однако и в этих исследованиях возникают те же неразрешимые проблемы: не удается доказать этиологическую роль соматических вредностей в возникновении атипичных психозов. Кроме того, дифференциально-диагностические критерии для выделенных новых нозологических единиц не были достаточно четкими и убедительными для большинства психиатров.

Как указывалось выше, другой способ избавиться от наличия промежуточных форм заключался в расширении границ одного из эндогенных психозов. В первое время значительная часть психозов с периодическим течением и аффективной симптоматикой была отнесена к МДП. В даль-

нейшем некоторые исследователи (Angst, Perris, 1968) разделили МДП на два самостоятельных заболевания: моно- и биполярную эндогенную депрессию, обозначенные в МКБ-10 как биполярное и монополярное аффективные расстройства. В разных странах и в разное время соотношение больных аффективными психозами и шизофренией менялось в зависимости от принятых критериев, традиций, достижений научной психиатрии, но в целом оба заболевания включали большинство больных психозами.

Первоначальное расширение границ шизофрении связывают с именем Е. Блейлера, давшего современное название этого психоза. Он подробно описал психопатологию шизофрении: расщепление личности (схизис), аутизм, специфические нарушения мышления и другие характерные симптомы. Е. Блейлер первым обратил внимание не только на внешние проявления шизофрении, но и попытался понять и описать внутренний мир больного. Эти работы, так же как и его исследования роли аффекта в формировании бреда (1927), значительно углубили понимание характера и структуры психопатологической картины психозов. Таким образом, Е. Блейлер при диагностике психических заболеваний центр тяжести перенес на психопатологию, придавая ей ведущую роль в качестве дифференциально-диагностического критерия и резко понизил значение двух других критериев — течения и исхода. В результате, несмотря на более глубокое и полное описание психопатологии шизофрении, он размыл ее границы из-за того, что фактически использовал только один из трех крепелиновских критериев. Это привело не только к включению в рамки шизофрении больных с промежуточными и атипичными формами психозов, но и больных с пограничными, личностными расстройствами. В отношении этиологии шизофрении Е. Блейлер полагал, что имеется группа заболеваний, сходных по ряду основных психопатологических признаков, т. е. группа шизофрений.

К расширению границ шизофрении привели и работы некоторых психиатров, например А.С. Кронфельда (1940), которые, как и Крепелин, считали, что для отдельных психических заболеваний не существует строго патогномоничных симптомов, но в отличие от него придавали меньшее значение исходу, который Крепелин считал ведущим дифференциально-диагностическим критерием. Поэтому в таких ис-

следованиях фактор течения стал доминирующим, что привело к резкому расширению границ шизофрении. Безудержное расширение диагностических рамок шизофрении в СССР связано с именем А.В. Снежневского, который, по сути, сделал течение психоза главным диагностическим критерием шизофрении. Течение шизофрении было тщательно исследовано Снежневским и его школой. Внимание уделялось не только наличию или отсутствию приступов и прогредиентности, но была предпринята попытка установить специфическую закономерность смены синдромов в течении болезни. Эта работа проводилась в широких масштабах и позволила сделать ряд интересных клинических наблюдений (Снежневский, 1972). Однако дальнейшее продолжение этих исследований зашло в тупик и привело к тому, что гипердиагностика шизофрении захлестнула советскую психиатрию, принеся в конечном итоге большой вред. Такое положение было обусловлено рядом научных и околонаучных факторов.

Постулировалась и абсолютизировалась идея о присущем болезненному процессу строгом закономерном течении, обусловленном самой природой патогенетических механизмов, лежащих в основе заболевания, причем смена и характер основных этапов независима от различных внешних и внутренних влияний. Такая точка зрения противоречит основанным на многочисленных данных современным представлениям о течении психоза как результирующей многих воздействий и факторов. Концепция школы Снежневского позволяла, например, рассматривать шизоидную психопатию и даже шизоидные черты характера как ранние, замедленные в своем развитии, этапы неизбежного прогредиентного процесса, а не как присущие индивидууму особенности личности, динамика которых может зависеть от различных внешних факторов. То же относилось и к ряду других личностных расстройств. Отсюда проистекала крайне расширенная диагностика вялотекущей (неврозоподобной, психопатоподобной) шизофрении.

Методическая уязвимость этих работ заключалась в том, что для исследования динамики заболевания, т. е. процесса, использовался статический метод: психопатологическая картина была разбита на очень большое количество синдромов и целью исследований было установление закономерности в

их смене. При этом синдромы рассматривались как изолированные образования с отчетливыми границами, не проводился их структурный анализ и не выделялись ведущие компоненты синдрома, динамика (соотношение) которых и приводит к переходу одного синдрома в другой.

Несмотря на ряд спорных положений, гипотеза Снежневского сразу приобрела статус догмы, что соответствовало традициям советской науки того времени, в дальнейшем изжитой в других дисциплинах, но прочно задержавшейся в психиатрии. Концепция Снежневского с ее догматизмом оказалась психологически удобной для многих психиатров, избавляя их от сомнений при постановке диагноза, что несло в себе большую опасность: любое, по мнению врача, отклонение от психической нормы могло рассматриваться как ранний этап шизофрении со всеми вытекающими последствиями Отсюда широкая возможность для вольных и невольных злоупотреблений психиатрией. Однако Снежневский не нашел в себе гражданского и научного мужества для того, чтобы пересмотреть свою концепцию, явно зашедшую в тупик.

Следует отметить, что в Германии после прихода к власти национал-социалистов и опубликования «закона о недопущении наследственно отягощенного потомства», под который попадали больные шизофренией, некоторые немецкие психиатры по гуманным и социальным мотивам пытались сузить рамки шизофрении и выделили из нее ряд форм, обозначив их как «экзогенные или симптоматические шизофрении» (Wyrsch, 1967), т. е. подчеркивая их ненаследственный характер. После войны немецкие психиатры негласно договорились не упоминать в научной литературе имя одного из ведущих профессоров, активно участвующего в реализации «закона о наследственно отягощенном потомстве».

Наиболее важный с точки зрения Крепелина критерий — исход — в настоящее время в известной мере теряет свое значение и его все труднее использовать в современных клинических исследованиях, так как широкое применение психофармакотерапии замедляет, сглаживает, а иногда маскирует наступление шизофренического дефекта. С другой стороны, психотропные препараты могут влиять на чистоту интермиссий у больных аффективным психозом.

Третий способ объяснения существования промежуточных форм психозов заключался в предположении, что они

являются результатом наличия нескольких этиологических факторов. Так, Р. Гаупп, И. Ланге, Э. Кан и Г. Хоффман допускали возможность сочетания генов МДП и шизофрении, т. е. комбинации двух нозологических форм у одного больного (цит. по Leonhard, 1967). Другие психиатры считали, что атипичность может быть обусловлена сочетанием органического поражения головного мозга и наследственной предрасположенности, что находило отражение в таких диагнозах, как «шизофрения на органической почве» или «шизофреноподобный органический психоз».

Помимо большого числа больных с атипичными, промежуточными формами психоза, в крепелиновскую концепцию плохо укладывается отсутствие четкой границы между психозами и пограничными состояниями. Расширение границ эндогенных психозов в сторону «мягких», «стертых», «субклинических» форм не решает этой проблемы, так как сдвиг границы не делает ее более четкой. Как видно на примере работ школы Снежневского, признание и расширение рамок «латентной», «неврозоподобной», «психопатоподобной» шизофрении в еще большей степени размыло очертания этого психоза. Еще раньше Е. Блейлер, основываясь только на психопатологических признаках, сдвинул границы шизофрении в сторону «мягких» форм, в которые попадали шизоидные психопатии и шизотипические расстройства по МКБ-10.

Грани между чертами личности, пограничными состояниями и эндогенными психозами были стерты в концепции Э. Кречмера (1930), согласно которой циклотимия является заострением черт циклоидного характера, а МДП — утяжелением циклотимии. Такая же последовательность существует в ряду: шизоидная личность — шизоидная психопатия — шизофрения. В основе каждого такого ряда лежит конституционально-генетический фактор. Действительно, есть больные, как будто бы вписывающиеся в эту схему, однако они составляют явное меньшинство.

Таким образом, использование только клинических критериев не спасает классификацию Крепелина и его концепцию, согласно которой каждая выделенная на основе клинических критериев нозологическая форма объединяется общей этиологией. Безудержное расширение границ одного из психозов, например «паншизофрения» Снежневского, по сути, приближается к концепции «единого психоза». Суже-

ние границ и выделение новых нозологических форм имеет существенный изъян, так как все попытки обосновать специфическую этиологию этих форм не увенчались успехом.

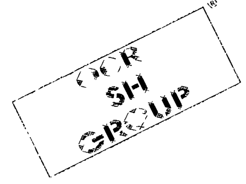
То же относится и к этиологии выделенных Крепелином эндогенных психозов, которая за прошедшее столетие так и не была установлена. Выдвигаемые в качестве причины психозов различные соматические заболевания, аутоинтоксикационные и аутоимунные процессы, морфологические изменения и повреждения мозга, метаболические и эндокринные нарушения и т. д. могли в лучшем случае рассматриваться как патогенетические факторы или вообще не иметь отношения к происхождению психозов.

На роль этиологического фактора могла претендовать только патологическая наследственность, так как более половины больных эндогенными психозами имеют в роду психически больных. Однако до сих пор не удалось обнаружить ни ген шизофрении, ни ген аффективного расстройства или комбинацию генов, ответственную за возникновение какого-либо психоза. Оказалось, что даже «типичный» МДП, клинические границы которого отчетливее, чем критерии аффективного расстройства по МКБ-10, в разных семьях передается различными путями: связанными с половыми или с аутосомными хромосомами, преимущественно по женской или мужской линии и т. д. Было также показано, что патологическая наследственность не всегда специфична в отношении нозологических форм: в семьях больных определенным психозом у части родственников, особенно по нисходящей линии, обнаруживаются другие формы психических расстройств (Cammer, 1970, Нуллер, Михаленко, 1988 и др.). Таким образом, до сих пор не удалось найти достоверные клинические критерии, определяющие отдельные нозологические единицы по классификации Крепелина, выявить их причину и, следовательно, установить связь между клиникой и этиологическим факторами, что является краеугольным камнем концепции Крепелина.

Все это вызвало разочарование в пригодности традиционной классификации, и для диагностики психических расстройств были созданы новые классификационные схемы (DSM-III и IV, МКБ-10), основным принципом которых являлась группировка, базирующаяся лишь на феноменологических показателях, и принципиальный отказ от использо-

вания в качестве критериев этиологических факторов. За этим стояло стремление к объективности и исключению предвзятости, которая могла быть обусловлена этиологическими гипотезами или традициями отдельных научных школ. Предполагалось, что такая классификация позволит выделить однородные группы больных и накопить большой массив сопоставимых данных, а это откроет путь к обнаружению этиологии и патогенеза психических расстройств. Однако такой подход удобен в практической психиатрии (общий формализованный язык), но имеет существенные изъяны при его применении в научных исследованиях. Как показывает вся история психиатрии и в первую очередь классификация Крепелина, использование даже нескольких критериев не гарантирует гомогенности выделяемых групп, но именно однородность материала может обеспечить достоверность получаемых данных. В противном случае образуется заколдованный круг: внутренняя (в отношении этиологии) неоднородность отдельных групп больных не даст возможности выявить этиологические факторы, а незнание этиологических факторов, на основе которых следует группировать заболевания, исключает возможность их надежной классификации, которая позволила бы выделить в качестве нозологических единиц однородные контингенты больных. Кроме того, этот путь трудоемок, требует очень большого массива данных и вызывает сомнение в том, что их количество может перейти в качество, т. е. к принципиальным открытиям. Более перспективным представляется планировать исследования на основании гипотез, опирающихся на весь опыт психиатрии и современные достижения других естественных наук.

Таким образом, парадигма Крепелина стимулировала развитие психиатрии, определила направление научных исследований, привела к накоплению колоссального количества новых данных, но в конечном итоге столкнулась с все возрастающим количеством фактов, не укладывающихся в нее или противоречащих ей.



Глава 2 НАЗАД К МОРЕЛЮ

Как следует из данных, приведенных в главе 1, различные попытки группировки психических заболеваний не привели к формированию гомогенных нозологических единиц, для каждой из которых можно было бы установить специфическую этиологию («подход Крепелина»). Однако возможен противоположный путь: сначала выявить вероятные этиологические факторы, а затем выделить группу больных, объединенных общей этиологией. Именно таким путем после установления этиологической роли микробов и разработки методов их обнаружения были надежно очерчены границы отдельных инфекционных заболеваний («подход Пастера»).

В качестве этиологии психических заболеваний выдвигались различные факторы, но в настоящее время серьезно рассматриваются только три группы возможных причин: 1) наследственность; 2) соматические нарушения, в первую очередь органические заболевания и поражения мозга, а также эндокринные болезни и некоторые другие расстройства; 3) влияние факторов среды. Последняя группа включает большое количество разнообразных воздействий: психогенные стрессоры, особенно психотравмирующие события, неблагоприятные воздействия на плод в период беременности, например некоторые вирусные инфекции, лекарственные препараты, алкоголь и др., паранатальные повреждения и нарушения в послеродовой период. Некоторые из этих факторов взаимосвязаны: например, эндокринные заболевания могут быть генетически обусловлены, вредные воздействия на плод и на новорожденного могут привести к органическим поражениям головного мозга, психогенные стрессоры вызывают активацию системы гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников и повышение секреции глюкокортикоидов, т. е. вызвать эндокринные сдвиги.

В настоящее время наиболее доказанной является этиологическая роль патологической наследственности, которая подтверждается тремя группами фактов:

1) большое по сравнению со здоровой популяцией количество больных в семьях пробандов, страдающих эндогенными психозами;

2) повышение вероятности заболевания у родственников пробанда по мере увеличения близости родства;

3) исследования приемных детей, у которых биологические родители были психически больными.

Еще Э. Крепелин (Kraepelin, 1904) обнаружил наследственную отягощенность приблизительно у 80% больных маниакально-депрессивным психозом. В некоторых последующих работах было показано, что до 90% больных биполярным аффективным расстройством имеют психически больных родственников. У больных монополярной депрессией этот показатель составлял 40–60%. (Schlesser, Altshuler, 1983). По нашим данным (Нуллер, Михаленко, 1988), в группе из 340 больных «типичным» маниакально-депрессивным психозом наследственная отягощенность была выявлена у 57% (63,3% при биполярном течении и 47,4% при монополярном). Данные о частоте наследственной отягощенности больных шизофренией расходятся в большей степени — вероятно, за счет менее четких границ этого заболевания, большого разнообразия его форм и периодических изменений и уточнений диагностических критериев. В целом эти показатели несколько ниже, чем у больных аффективным расстройством, и в большинстве исследований составляют 40–60%.

Более убедительным фактом в отношении этиологической роли наследственности является повышение вероятности заболевания среди родственников больного по мере увеличения близости родства. Так, согласно обобщенным данным нескольких исследований, если аффективным психозом болен один из родителей, то заболевают от 24 до 33% детей, если оба родителя — то 66,7%.

Аффективный психоз встречается среди родителей пробанда у 24%, среди братьев и сестер — у 23–24%, среди гетерозиготных близнецов — у 26,3% а у монозиготных — у 95,7% (Kraines, 1957). В более поздней работе (Gershon et al, 1976) приведены суммарные результаты шести исследований, согласно которым конкордантность для монозиготных близнецов составила 69,2%, а для дизиготных — 13,3%. Как отмечается в недавней обзорной статье Graddock и Jones (2001), риск заболевания родственников больного биполярным аффек-

тивным расстройством составляет: биполярным расстройством для монозиготных близнецов — 45–75%, для лиц первой степени родства — 4–9% (риск заболевания в популяции — 0,5–1,5%). Риск заболевания монополярным аффективным расстройством для монозиготных близнецов — 15–25%, для родственников первой степени родства — 8–20%. (В популяции — 5–10%). Таким образом, у родственников больного биполярным психозом повышен риск заболевания и монополярной депрессией.

Сходная закономерность наблюдается и среди родственников больных шизофренией: двоюродные братья и сестры имеют с пробандом приблизительно 12,5% общих генов и риск возникновения у них шизофрении составляет 2%.

Братья, сестры и дизиготные близнецы имеют около 50% общих генов с пробандом и риск заболевания у них около 9%. У монозиготных близнецов одинаковый набор генов и риск заболевания у них приблизительно 50% (Gottesman, 1991). То, что не все монозиготные близнецы пробандов с шизофренией и аффективным психозом заболевают, указывает на этиологическую или провоцирующую роль каких-то негенетических факторов. Более вероятно, что их воздействие является провоцирующим или облегчающим развитие болезни, так как дети монозиготных близнецов, дискордантных по шизофрении, имеют одинаково высокий риск заболевания шизофренией, вне зависимости от того, был или не был болен их родитель (Gottesman, Bertelsen, 1989).

Некоторые авторы, переоценивая роль социальных факторов, пытаются объяснить частоту психических расстройств у детей из генетически отягощенных семей нездоровой обстановкой в семье из-за психического заболевания одного из родителей. Таким образом, они отрицают или уменьшают значение наследственности как этиологического фактора. Однако проводимые в последние десятилетия исследования приемных детей, чьи биологические родители страдали психическими заболеваниями, опровергают эти возражения. Серия работ была проведена в Дании, где имелись национальные реестры случаев психических заболеваний и данные об усыновленных детях. В первом исследовании (Rosenthal et al., 1971) было показано, что дети, рано (приблизительно в шестимесячном возрасте) разлученные со страдающими шизофренией матерями, заболевали шизофрени-

ей с такой же частотой, как и дети больных матерей, продолжающие жить с ними. В более позднем исследовании, включающем большее количество наблюдений, были получены аналогичные данные: у усыновленных здоровыми приемными родителями детей, чьи биологические родители страдали шизофренией, частота этого заболевания соответствовала его частоте среди лиц первой степени родства с больным пробандом (Kety, 1988). Сходные результаты были получены в отношении усыновленных детей, чьи родители были больны маниакально-депрессивным психозом (Mendlewicz, Rainer, 1977).

Таким образом, все имеющиеся в настоящее время данные подтверждают доминирующую этиологическую роль наследственности при эндогенных психозах. Однако ряд фактов, прежде всего случаи дискордантности монозиготных близнецов и то, что у значительной части больных шизофренией и аффективными психозами не обнаруживается генетической отягощенности этими заболеваниями, указывают на возможность существования других — ненаследственных — этиологических факторов. С появлением эффективных методов прижизненного исследования мозга: компьютерной, позитронно-эмиссионной, магнитно-резонансной томографии, возрос интерес к органическим (морфологическим) изменениям мозга у больных эндогенными психозами, особенно шизофренией. Раньше экзогенные и эндогенные психические заболевания рассматривались как принципиально независимые явления, а при наличии специфической шизофренической и органической симптоматики в зависимости от взглядов врача ставились диагнозы: «шизофрения на органической почве» или «органическое заболевание головного мозга с шизофреноподобной симптоматикой».

В значительном количестве исследований была показана связь шизофрении с паранатальными осложнениями (Geddes, Lawrie, 1995 и др.), заболеванием матери гриппом в период беременности (Munk-Jorgensen, Ewald, 2001 и др.), малым весом новорожденного (Kunugi, Manko, Murrey, 2001 и др.). Последний фактор более отчетливо связан с шизофренией и является следствием ряда причин, в том числе нарушениями в период беременности и родов. Однако в последней работе Kendell и коллеги (2000) поставили под сомнение роль паранатальных осложнений в происхождении шизофрении, в том числе и результаты своих предыдущих исследований.

Наличие морфологических аномалий мозга было установлено у значительной части больных шизофренией. Так, методом магнитно-резонансной томографии было обнаружено расширение боковых желудочков (в несколько большей степени — левого) и уменьшение объема мозга шизофреников по сравнению с контрольными группами (не заболевшими родственниками больных и наследственно не отягощенными здоровыми лицам) (Sharma et al., 1998). В другом исследовании (Relevey et al, 1982) было показано, что у дискордантных по шизофрении монозиготных близнецов величина боковых желудочков мозга была больше у заболевших членов пары. Увеличение размеров боковых желудочков связано с умеренным снижением массы коры головного мозга. В отношении этих морфологических изменений, а также нарушений межполушарного баланса, по мнению Crow (2000), накоплены данные, достаточно надежно указывающие на их связь с шизофренией.

Исследований по изучению влияния экзогенных факторов на возникновение аффективных расстройств значительно меньше. Так, Dalen в работе 1965 г. обнаружил на ЭЭГ изменения, указывающие на органические поражения мозга у больных манией. Goodwin (1997) выявил умеренные функциональные и структурные нарушения в префронтальной коре больных депрессией. При посмертном изучении мозга было обнаружено некоторое уменьшение размера базальных ганглиев по сравнению с контролем вне зависимости от полярности аффективного расстройства, в то время как изменения в locus coeruleus были обнаружены при биполярной, но не монополярной депрессии (Baumann, Bogerts, 2001), что связано с более активным метаболизмом норадреналина.

Наибольшее количество публикаций посвящено различным психосоциальным факторам в генезе депрессии. Сюда входят острые психотравмирующие ситуации, различные события жизни, приводящие к стрессу, социальное давление, переживания и тяжелые условия существования в детском возрасте и т. п. Однако анализ этих работ вызывает затруднения, поскольку в них, как правило, не проводится четкое разграничение между эндогенной и психогенной депрессиями и между собственно депрессией, протекающей с тревожно-депрессивным синдромом, и тревожными состояниями со сниженным настроением. Кроме того, часто не учитывается,

насколько значимым, стрессогенным именно для данного индивидуума является то или иное событие.

Как указывалось выше, у значительной части больных аффективным расстройством (эндогенной депрессией) не было выявлено наследственной отягощенности. Часть случаев может быть объяснена ранней гибелью многих членов семьи, что имело место во время войны 1941–1945 гг. и массовых репрессий сталинского периода, малочисленностью семьей в больших городах России, неосведомленностью больных о случаях психических заболеваний среди родственников, отсутствием данных об отце (ранний уход его из семьи) или неправильно установленным отцовством. Таким образом, в этих случаях (могла быть?) имелась генетическая предрасположенность, которая в силу ряда обстоятельств не успела проявиться или не была выявлена. Однако перечисленные причины едва ли могут объяснить все случаи (40–60%) отсутствия данных о наследственной отягощенности.

Если какие-нибудь негенетические факторы действительно вызывают эндогенный психоз, то они должны в большей степени концентрироваться в группе больных без наследственной отягощенности, поскольку если заболевание все же возникло при отсутствии генетической предрасположенности, то должна существовать какая-то другая причина, вызвавшая его. С целью выявления таких причинных факторов группа из 340 больных моно- и биполярным маниакально-депрессивным психозом, надежность диагностики которого подтверждалась длительным наблюдением (от 5 до 25 лет), была разбита на две подгруппы: с наследственной отягощенностью психическими заболеваниями (194 человека) и без выявленной патологической наследственности (146 человек) (Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н., 1988). Сравнивалась частота встречаемости ряда факторов, которые, по нашим наблюдениям или литературным данным, могли бы участвовать в возникновении аффективного психоза. В подгруппе больных без выявленной наследственной отягощенности статистически достоверно преобладали только три признака: малярия, преимущественно в детском возрасте, у наследственно не отягощенных в 21,9% случаев против 10,8% у больных без генетической предрасположенности ($P < 0,01$), длительный психогенный стресс — 13,7% против 6,4% ($P < 0,05$) и тревожно-мнительный характер (ананкастное и тревожное рас-

стройства личности по МКБ-10) — 24% против 16,1% (Р < 0,05). Учитывая, что часть больных в подгруппе «без наследственной отягощенности», вероятно, имели генетическую предрасположенность, которая по разным причинам не была выявлена, различия между подгруппами с генетической отягощенностью и действительно не имеющими ее фактически должны бы быть значительно больше. Возможная интерпретация этих данных дана в главе 4, однако в настоящее время более осторожным представляется их обозначение как «факторы повышающие вероятность возникновения аффективного расстройства».

Так как в настоящее время принято рассматривать монополярную депрессию и биполярное расстройство как отдельные формы аффективных расстройств, нами (Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н., 1988) было проведено сравнение частоты ряда показателей, в том числе трех факторов, повышающих вероятность возникновения аффективного психоза, у 95 больных монополярной (МП) и 120 больных биполярным аффективным расстройством (БП). Из группы 340 больных «типичным» МДП были исключены 115 человек, перенесших менее четырех депрессивных фаз, поскольку у них сохраняется значительная вероятность возникновения в дальнейшем мании, и больные биполярным расстройством II (по DSM-IV). В группе биполярных больных по сравнению с монополярными отмечалась более массивная наследственная отягощенность (63,3% против 47,4%, Р < 0,05), реже встречались лица с тревожно-мнительным характером в преморбиде (8,4% против 27,4%, Р < 0,01) и подвергавшиеся длительному психогенному стрессу (5,8% против 11,6%).

Выявились отчетливые различия в возрасте начала заболевания в зависимости от полярности течения: в группе биполярных больных по сравнению с монополярными чаще отмечалось более раннее (до 20 лет) начало заболевания (26,7% против 9,5%, Р < 0,01) и соответственно реже — позднее начало (после 40 лет): 18,3% против 32,3% (Р < 0,05). Средний возраст дебюта биполярного расстройства составлял 28,77 года, а монополярного — 34,36 года (различия между БП и МП группами достоверны (Р < 0,05).

Вне зависимости от типа (полярности) течения аффективного расстройства бóльшая наследственная отягощенность коррелировала с более ранним началом заболевания: у боль-

ных с дебютом психоза до 20 лет наследственная отягощенность отмечалась у 63,4%, а при позднем начале (после 40 лет) — у 37,3% (Р < 0,005). Эти результаты совпадают с литературными данными о более раннем начале заболевания у больных с массивной наследственной отягощенностью (James, 1977; Puig-Antich et al, 1989 и др.) и объясняют различия в возрасте дебюта между биполярными и монополярными больными бо́льшей наследственной отягощенностью первой группы. Таким образом, раннее начало и биполярное течение аффективного расстройства указывают на бо́льшую наследственную отягощенность, т. е. на бо́льшую глубину нарушений, приводящих к заболеванию. Вероятно, сочетание наследственной отягощенности с экзогенными вредностями может усилить уязвимость организма в отношении психических расстройств и привести к более тяжелому течению заболевания. Так, сочетание наследственной отягощенности с очень тяжелыми инфекционными заболеваниями в детстве было установлено у 6 из 340 больных аффективным психозом. У всех этих больных течение заболевания было злокачественным с частыми и тяжелыми маниакальными и депрессивными состояниями, причем у четырех быстро установился непрерывно-циркулярный тип течения (Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н., 1988). Поскольку тяжелые инфекционные заболевания в детстве могут привести к органическим изменениям мозга, их сочетание с наследственной предрасположенностью, по-видимому, увеличивает тяжесть патогенетического процесса. Указанием на то, что биполярная форма аффективного психоза свидетельствует о большей тяжести заболевания, подтверждается данными Goldberg и коллег (2001) о том, что у больных, впервые госпитализированных по поводу депрессии, вероятность возникновения в дальнейшем маниакальных состояний значительно выше, если депрессия была тяжелой и протекала с психотическими симптомами.

Таким образом, чем больше наследственная предрасположенность, тем выше вероятность раннего дебюта и более тяжелого (биполярного) течения аффективного расстройства. Более раннее начало заболевания и более тяжелая симптоматика у наследственно отягощенных больных были отмечены и при шизофрении (Dworkin et al, 1988 и др.). По-видимому, сочетание наследственной предрасположенности с органическими поражениями может усиливать эту тенденцию.

Наиболее высокая степень наследственной отягощенности существует в семьях, где в нескольких поколениях имеются психически больные. В соответствии с вышеизложенным в этих случаях следует ожидать появления тяжелых форм психических расстройств с более ранним дебютом. Подтверждением такой возможности являются наблюдения Мореля (Morel, 1860), описавшего психические расстройства в «дегенеративных семьях» с большим количеством психически больных в нескольких поколениях, причем в последующих поколениях возникают более тяжелые заболевания с более ранним началом.

Для проверки этой гипотезы мы совместно с А.Е. Пегашовой (Нуллер, Пегашова, Козловский, 1998) изучали характер психических расстройств и возраст их начала в семьях с массивной наследственной отягощенностью. Среди больных, поступивших в 1993–1996 гг. в большую психиатрическую больницу и в дневной стационар психиатрического диспансера, были отобраны те, у кого имелись родственники по прямой линии в двух поколениях (помимо поколения самого пробанда), страдавшие психическими заболеваниями. Все пробанды относились ко второму или третьему поколению. Кроме осмотра пробанда, собеседования проводились с доступными контакту заболевшими родственниками и изучалась медицинская документация (истории болезни, амбулаторные карты, медицинские сведения и др.) в отношении всех трех больных членов семьи. Кроме того, собиралась информация у лечащих врачей и других родственников о пробанде и включенных в исследование больных. Из 77 отобранных семей лишь в отношении 20 удалось собрать надежную информацию, необходимую для установления диагнозов психических заболеваний у трех членов семьи в трех последовательных поколениях. Кроме того, в одной семье была установлена эпилепсия во всех трех поколениях, но только у одного из больных отмечались выраженные изменения личности. Поскольку у большого количества больных из двух первых поколений диагнозы выставлялись по принятой в СССР адаптированной МКБ-9 или по МКБ-8, клиника заболеваний анализировалась и приводилась в соответствие с критериями МКБ-10.

В табл. 1 представлены диагнозы, возраст начала заболевания и пол больных в трех нисходящих поколениях по пря-

мой линии. Как видно, средний возраст начала заболевания в первом поколении составлял 50,05 года, во втором — 34,05 и в третьем — 14,74 года. Разница между первым и вторым и вторым и третьим поколениями составляла приблизительно 20 лет ($P < 0,0001$), т. е. отмечалось резкое омоложение (антиципация) заболевания в нисходящих поколениях, что наглядно демонстрирует рис. 1.

Для показателей возраста возникновения психического расстройства было рассчитано уравнение линейной регрессии, характеризующее изменения показателей в зависимости от поколения (рис. 2). На графике видно, что возраст начала заболевания резко уменьшается от первого к третьему поколению и что согласно выявленной тенденции в четвертом поколении психическая болезнь должна была бы начаться в раннем младенческом возрасте и на этом поколении род должен был бы закончиться. Выявленная тенденция полностью соответствует наблюдениям Мореля (Morel, 1860).

Характерным оказалось распределение больных по полу в трех поколениях: в первом было 3 мужчин и 18 женщин, во втором — соответственно 4 и 17, в третьем преобладали мужчины — 14 к 7. Интересно, что у всех трех мужчин в первом поколении возраст дебюта был меньше, чем во всей группе, и практически отсутствовал интервал в возрасте начала заболевания между первым и вторым поколениями.

Важной характеристикой дегенеративных психозов, по Морелю, является возникновение более тяжелых заболеваний в нисходящих поколениях. Наши данные в целом совпадают и с этими наблюдениями Мореля. Как видно из табл. 1, из 20 семей психически больных в семи диагнозы членов семьи во всех трех поколениях были разными, в 10 семьях диагностировались два различных заболевания и только в трех была установлена одна и та же нозологическая форма. В этих трех случаях тяжесть заболевания возрастала в нисходящих поколениях: в семье № 11 у всех больных была диагностирована шизофрения — неуточненная; параноидная; простая. Таким образом, в последующих поколениях форма шизофрении была более тяжелой. Эта семья несколько отличалась от остальных относительно ранним дебютом заболевания в первом поколении, причем больным был мужчина, в анамнезе которого была тяжелая контузия во время войны. В семье № 18 у всех больных была шизофрения: ре-

Семья	Первое поколение				Второе	
	Пол	Год рождения	Возраст начала	Диагноз по МКБ-10	Пол	Год рождения
1	Ж	1937	38	Шизофрения параноидная	Ж	1968
2	Ж	1918	44	Острый бредовый психоз	Ж	1939
3	Ж	1916	70	Сосудистая деменция	Ж	1936
4	Ж	1919	63	Органическое биполярное расстройство	Ж	1952
5	Ж	1920	60	Эпилепсия	М	1941
6	Ж	1912	61	Сосудистая деменция	Ж	1933
7	Ж	1929	46	Биполярное аффективное расстройство	М	1955
8	Ж	1889	81	Сосудистая деменция	Ж	1908
9	Ж	1916	62	Хроническое бредовое расстройство	Ж	1947
10	Ж	1912	80	Депрессивное расстройство	Ж	1940
11	М	1912	43	Шизофрения неуточненная	Ж	1943
12	М	1907	48	Органическое шизофреноподобное расстройство	М	1939
13	Ж	1920	73	Сосудистая деменция	М	1960
14	Ж	1909	60.	Биполярное аффективное расстройство	Ж	1937

Таблица 1

Характеристика семей с тремя поколениями психически больных

поколение		Третье поколение			
Возраст начала	Диагноз по МКБ-10	пол	Год рождения	Возраст начала	Диагноз по МКБ-10
15	Хроническое аффективное расстройство	М	1984	4	Общее расстройство развития
23	Рекуррентная аффективное расстройство	М	1964	28	Резидуальное психот. расстройство, алкогольн. делирий
39	Параноидная шизофрения	М	1969	0	Тяжелая умственная отсталость
20	Биполярное аффективное расстройство	Ж	1975	16	Шизоаффективное расстройство
39	Шизофрения резидуальная	Ж	1963	25	Шизофрения параноидная
43	Шизофрения параноидная	FЖ	1958	20	Шизофрения простая
23	Биполярное аффективное расстройство	Ж	1985	6	Несоциолизированное расстройство поведения
33	Шизофрения параноидная	М	1932	25	Шизофрения параноидная
38	Шизофрения параноидная	М	1970	20	Шизофрения параноидная
40	Шизофрения	М	1962	12	Шизофрения недифференцир.
45	Шизофрения параноидная	Ж	1964	26	Шизофрения простая
49	Биполярное аффективное расстройство	М	1964	19	Шизофрения параноидная
25	Биполярное аффективное расстройство	М	1986	4,5	Шизофрения гебефренная
54	Биполярное аффективное расстройство	Ж	1975	0	Органическое расстройство личности и поведения

5

Табл. 1 *(оконч.)*

Семья	Первое поколение				Второе	
	Пол	Год рождения	Возраст начала	Диагноз по МКБ-10	Пол	Год рождения
15	Ж	1898	30	Биполярное аффективное расстройство	Ж	1929
16	Ж	1918	70	Сосудистая деменция	Ж	1946
17	Ж	1924	55	Сосудистая деменция	Ж	1952
18	М	1927	17	Шизофрения резидуальная	Ж	1951
19	Ж	1925	28	Орган. галлюцинаторно-бредовое расстройство	Ж	1950
20	Ж	1918	63.	Сосудистая деменция	Ж	1942
21	Ж	1906	64	Эпилепсия	М	1932

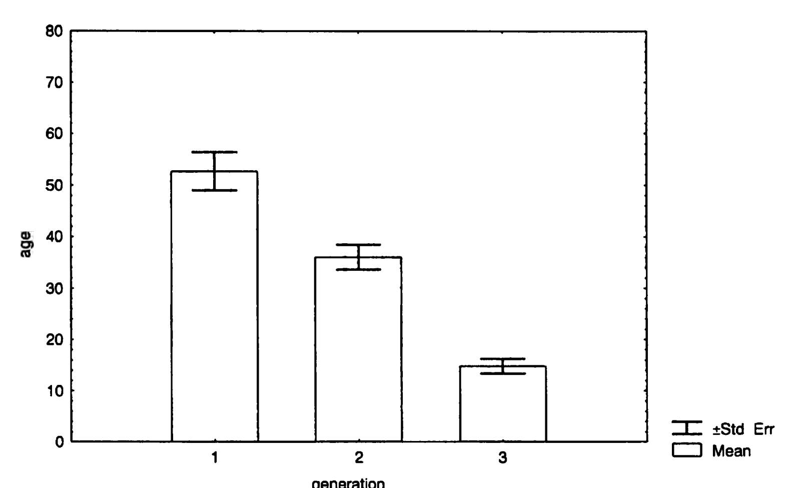


Рис. 1. Средний возраст начала психического расстройства. На оси абсцисс — поколение; на оси ординат — возраст начала заболевания

поколение		Третье поколение			
Возраст начала	Диагноз по МКБ-10	пол	Год рождения	Возраст начала	Диагноз по МКБ-10
17	Биполярное аффективное расстройство	Ж	1953	4	Шизофрения гебефренная
45	Шизофрения параноидная	М	1970	22	Шизофрения параноидная
33	Шизофрения параноидная	М	1980	16	Расстройство развития
22	Шизоаффективное расстройство	Ж	1977	16	Шизофрения простая
34	Шизоаффективное расстройство	М	1971	17	Органическое шизофреноподобное расстройство
43	Органическая деменция	М	1963	17	Шизофрения кататоническая
54	Эпилепсия	М	1960	9	Эпилепсия

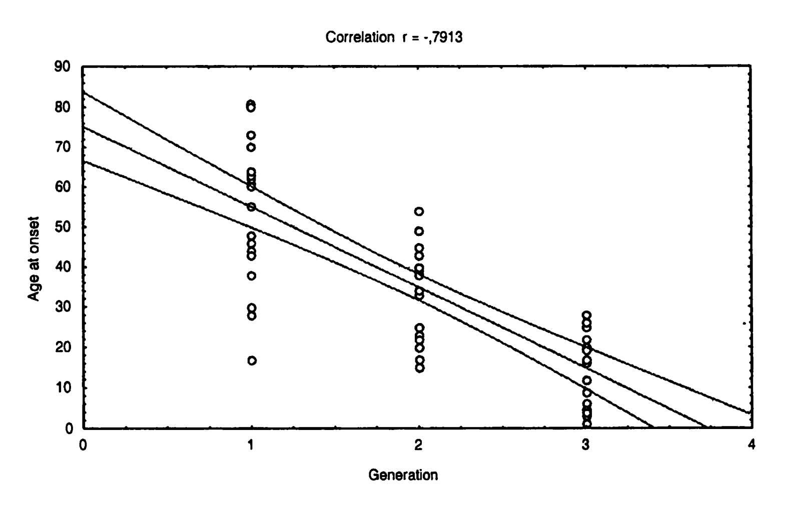


Рис. 2. Связь поколения с возрастом начала (в годах) психического расстройства.

На оси абсцисс — поколение; на оси ординат — возраст начала болезни. Линия описывает уравнение линейной регрессии, характеризующее зависимость начала болезни от поколения, в котором она возникла

5*

зидуальная; периодическая (или шизоаффективное расстройство); простая. Характерно, что первым заболевшим был также мужчина в возрасте 17 лет (во время войны в 1944 г.) и омоложения заболевания во всех трех поколениях не было. По-видимому, в семье № 4 у всех больных имело место биполярное расстройство, а его утяжеление обусловило различия в диагностике.

Как указывалось, в большинстве семей встречались два или три различных диагноза. В первом поколении больше всего было больных сосудистой деменцией (7 человек). У пяти больных было диагностировано аффективное расстройство, у трех шизофрения и у одного — шизоаффективное расстройство. Во втором поколении преобладали больные с классическими формами эндогенных психозов: у девяти — шизофрения, в основном параноидная, и у восьми — маниакально-депрессивный психоз (аффективное расстройство). В двух случаях отмечалось шизоаффективное расстройство. В третьем поколении было 12 больных шизофренией, причем у двух была простая форма, у одного — кататоническая и у двух — гебефренная, т. е. более тяжелые «ядерные» формы. Больных аффективным расстройством в этом поколении не было. Характерной особенностью третьего поколения больных были случаи тяжелого отставания развития, грубого расстройства поведения.

Таким образом, в группе больных, сформированной без предвзятого отбора по единственному признаку, а именно наличию психически больных родственников по прямой линии в трех последовательных поколениях и наличию достаточной информации о всех больных, было обнаружено наличие различных нозологических форм в одной семье, омоложение начала заболевания и утяжеление психических расстройств в трех нисходящих поколениях.

На то, что в одной семье могут встречаться различные формы психических заболеваний, указывали, помимо старых авторов (например, Крафт-Эбинг, 1897), и некоторые современные исследователи. Kendler и коллеги, (1995) показали, что у родителей по сравнению с детьми возникали более легкие формы психических расстройств, относимых ими к шизофреническому спектру, а у детей чаще встречались более тяжелые психические заболевания. По степени тяжести они ранжировались следующим образом: 1) аффективное рас-

стройство с психотическими симптомами, 2) другие неаффективные психозы, 3) шизотипическое расстройство, 4) шизоаффективное расстройство, 5) шизофрения. Поскольку маниакально-депрессивный психоз имеет более отчетливые клинические критерии, разнообразие нозологических диагнозов в одной семье более показательно. Так, Cammer (1970), исследуя 553 детей, чьи родители страдали МДП, у 148 обнаружил шизофрению (26,6%). При изучении 250 детей и внуков группы из 340 больных «классическим» маниакально-депрессивным психозом, надежность диагностики которого была подтверждена длительным наблюдением (от 5 до 25 лет), нами (Нуллер и Михаленко, 1988) были обнаружены психические расстройства у 63 человек. По нозологическим формам они распределялись следующим образом: у 25 был МДП, у 13 — шизофрения, у одного — инволюционный психоз, у семи — органическое заболевания ЦНС с психическими нарушениями, у восьми — олигофрения, у двух — болезнь Дауна, в одном случае эпилепсия и у шести — грубая психопатия. Обращает на себя внимание большое количество более грубых, «органических» нарушений: олигофрения, эпилепсия, органические заболевания ЦНС с психическими нарушениями. Несмотря на то, что в этом исследовании и при изучении трех поколений психически больных использовались разные классификации, частота грубых нарушений развития сопоставима с наблюдаемыми в третьем поколении больных. Следует учитывать и следующее различие: в работе 1988 г. у всех пробандов был МДП, в то время как в исследовании 1998 г. у пробандов были различные формы психических заболеваний. Следует отметить, что у потомков пробандов, больных МДП, часто встречалась шизофрения, но ни у одного из 340 пробандов в восходящих поколениях случаев шизофрении не было. Частота шизофрении в нашем исследовании (13 из 63) близка к данным Cammer'a: 20,6 и 26,6% соответственно. Такие результаты, не отрицая роли генетики, противоречат представлению о высокой специфичности наследственной предрасположенности при эндогенных психозах.

Приведенные литературные данные указывают на тенденцию к омоложению возраста начала заболевания и к появлению более тяжелых форм психических расстройств в нисходящих поколениях, связанную с наследственной отягощенностью, а также на возможность возникновения раз-

ных нозологических единиц в одной семье, т. е. на закономерности, четко представленные в табл. 1.

Уменьшение возраста начала заболевания в нисходящих поколениях одной семьи (антиципация) нашло объяснение в генетических исследованиях последнего десятилетия. При исследовании хромосом у больных членов таких семей было обнаружено нарастание величины тринуклеотидных последовательностей. Это явление, обозначаемое как динамическая мутация (Richards et al, 1992) или «нестабильная ДНК», заключается в нарастающем копировании тринуклеотидов в определенных локусах хромосом, что приводит к увеличению тринуклеотидных последовательностей. Увеличение тринуклеотидных последовательностей является причиной ряда генетически обусловленных заболеваний. Так, в Х-хромосоме последовательность тринуклеотидов цитизин-цитизин-гуанин обычно составляет 6–60 копий, но у мужчин с синдромом хрупкости Х-хромосомы количество копий превышает 200 и может достичь 600 (Richards et al, 1992). При хорее Гентингтона патологический ген расположен в хромосоме 4. Омоложение и утяжеление заболевания связывают с увеличением последовательности тринуклеотидов цитизин-аденин-гуанин. В норме количество копий этого тринуклеотида не превышает 24, а у больных — больше 42. Обычно болезнь проявляется в возрасте 30–40 лет. Примером антиципации является семья, в которой отец заболел в возрасте несколько больше 40 лет, а пятеро детей — в 2, 11, 14, 25 и 26 лет. Чем раньше было начало заболевания, тем большее количество копий этого тринуклеотида было обнаружено. У ребенка, заболевшего в 2 года, количество копий в тринуклеотидной последовательности достигало 100. Заболевание было более тяжелым при более раннем начале (Huntington's disease collaborative research group, 1993).

Как указывалось ранее, наши данные в целом укладываются в теорию Мореля о процессе вырождения в некоторых (дегенеративных) семьях. Согласно его взглядам, высказанным в 1857 г. в «Трактате о вырождении», «Вырождение есть болезненное уклонение от первоначального типа. Как бы ни было элементарно это уклонение на первых порах, оно обладает свойством передаваться по наследству, все более и более увеличиваясь. Таким образом, носители этих зародышей становятся все более и более неспособными выполнять свое

назначение в человеческом обществе, умственное развитие, нарушенное в их лице, подвергается еще большей опасности в лице их дальнейшего потомства».(цит. по Каннабиху, 1994). По-видимому, причиной процесса вырождения в этих семьях являются динамические мутации. Морель предполагал, что вырождение таких семей приводит к их элиминации из популяции, т. е. к удалению носителей патологических генов («зародышей» по Морелю). Наличие такой тенденции и в нашем исследовании подтверждается графиком на рис. 2. Теория Мореля, опубликованная за два года до появления «Происхождения видов», близка к идеям Ч. Дарвина: по Дарвину, в борьбе за существование выживают наиболее приспособленные особи, а менее приспособленные гибнут, т. е. происходит их отсев. Организмы, выжившие за счет обладания какими-то преимуществами, передают эти преимущества потомкам, обеспечивая прогресс рода. Таким образом, по Дарвину, для эволюции прежде всего имеет значение выживание в борьбе за существование наиболее приспособленных организмов. Морель, как врач, ставил на первое место элиминацию неполноценных, патологических семей, причем, в отличие от теории Дарвина, эта элиминация осуществляется не за счет отсева в процессе борьбы за существование, а вследствие какого-то патологического процесса в организме этих больных. Говоря современным языком, по Дарвину «бракером» является экзогенный процесс, по Морелю — эндогенный. Это различие определяется и тем, что дарвиновская модель распространялась на всю живую природу (кроме человека), в которой идет борьба за существование, а Морель имел дело с представителями человеческого общества, где имеются иные законы выживания.

Если исходить из взглядов Мореля, динамические мутации являются такими «эндогенными бракерами», усиливающими действия патологического гена и доводящими его патогенное действие до такой степени, когда возникающие болезненные нарушения несовместимы с жизнью или продолжением рода. Таким образом, этот весьма продолжительный процесс направлен на элиминацию патологического гена из генофонда. Однако нельзя исключить и другую возможную роль динамических мутаций в процессе эволюции: не являются ли они механизмом, с помощью которого усиливается действие положительных мутаций, приводящих к по-

лезным изменениям организма, и ускоряется их передача в нисходящих поколениях? Иначе говоря, возможно, **динамические мутации являются фактором, ускоряющим эволюцию.**

Генетические исследования антиципации у психически больных малочисленны, вероятно, из-за отсутствия надежных данных о генах, обусловливающих психические расстройства. Кроме того, динамическая мутация возникает лишь у какой-то части больных с патологической наследственностью, какой именно — установить невозможно: специальных исследований, имеющих целью оценить долю динамических мутаций среди всех больных с наследственной предрасположенностью, не проводилось. Исследования возраста начала заболевания в двух нисходящих поколениях у небольшой группы больных биполярным расстройством выявили достоверные различия: средний возраст начала заболевания в первом поколении составлял 35,1 года, во втором — 25 лет (Nylander et al, 1994). Такая же разница между двумя поколениями в возрасте начала была обнаружена у больных шизофренией: 10,41 и 11,1 года (Gorwood et al, 1996; Asherson et al,1994). Главное отличие результатов нашего исследования от приведенных выше литературных данных заключается в том, что в подавляющем большинстве семей были обнаружены различные нозологические формы психических заболеваний. Возможно, это объясняется тем, что в цитируемых работах отбирались только больные с гомогенным диагнозом. Кроме того, нами изучались семьи с тремя поколениями больных, а в других исследованиях — только с двумя. Однако более существенной является величина антиципации: в нашем исследовании интервал между поколениями составлял около 20 лет, а в трех приведенных работах — только10.

В семьях с выраженной антиципацией степень нарастания величины тринуклеотидных последовательностей в генах, являющихся причиной болезни, обусловлена динамической мутацией. Увеличение тринуклеотидных последовательностей в нисходящих поколениях приводит к омоложению начала заболевания и его утяжелению, что было видно на примере больных хореей Гентингтона. Таким образом, длина тринуклеотидных последовательностей характеризует силу патогенного действия соответствующих генов, а величина ан-

тиципации может в некоторой мере служить показателем интенсивности этого действия. Как указывалось выше, в литературе имеются многочисленные указания на более тяжелое течение и более раннее начало шизофрении и аффективного расстройства у больных с массивной наследственной отягощенностью. Учитывая чрезвычайно выраженную антиципацию (интервал между поколениями в среднем составлял 20 лет!) и наличие в каждой семье трех поколений больных по прямой линии, следует заключить, что действие динамической мутации в этих семьях было очень интенсивным, т. е. степень наследственной предрасположенности крайне быстро увеличивалась от поколения к поколению. Соответственно тяжесть заболевания должна резко нарастать у больных в нисходящих поколениях. Если предвзято стоять на традиционной точке зрения, что утяжеление генетически обусловленного заболевания должно протекать в границах одной и той же нозологической единицы, то наши данные могут рассматриваться как казуистика. Однако в работах и учебниках крупных клиницистов конца XIX века приводятся генетические древа таких семьей и многочисленные описания «дегенеративных психозов». В ряде публикаций более позднего времени, цитируемых выше, приводятся данные о случаях шизофрении и других психических расстройств у потомков больных маниакально-депрессивным психозом.

В 1894 г. Джексон (Jackson) предпринял попытку теоретического обоснования появления разнообразных клинических картин при психических заболеваниях. Согласно его представлениям, симптоматика психоза определяется глубиной поражения определенных функциональных структур мозга, что приводит к выпадению их функций («минус-поражение» или «минус-симптом») В ответ на это активируются более глубокие и эволюционно более старые и примитивные структуры. Таким образом, симптоматика складывается из двух компонентов: негативного, вызванного непосредственно болезненным процессом, и позитивного, обусловленного деятельностью неповрежденных структур. Кроме глубины поражения, клиническая картина в значительной степени определяется его темпом.

Крепелин столкнулся с рядом фактов, противоречащих созданной им нозологической концепции: прежде всего это чрезмерно большое количество промежуточных форм, не

укладывающихся в границы выделенных им нозологических единиц. Кроме того, одинаковые психические расстройства могут быть обусловлены различными этиологическими факторами. В попытке объяснить эти факты Крепелин в своей поздней работе (Kraepelin, 1920) сформулировал теорию «регистров», которая в значительной степени была основана на взглядах Джексона. Согласно Крепелину, существуют преформированные механизмы, которые определяют типовые психические реакции на различные патологические воздействия. Крепелин пишет, что психотические проявления можно сравнить с различными регистрами органа, которые приводятся в действие в зависимости от силы или распространенности патологических изменений. При этом важна не столько природа патологического фактора, сколько его глубина (сила) и распространенность. Таким образом, при углублении вредного воздействия будут включаться новые регистры, определяя смену клинических картин.

Создавая теорию регистров, Крепелин основывался на современных ему представлениях об эволюции нервной системы. Но остается непонятным, в чем эволюционный смысл преформированных механизмов, включение которых вызывает психическое расстройство. Если их роль заключается только в формировании психопатологического синдрома, т. е. вредной для организма реакции, то почему они сохранились в процессе эволюции? Объяснить это можно лишь тем, что процессы, лежащие в основе этих преформированных патологических реакций (регистров), в определенных условиях несут адаптивные функции (Нуллер, 1993). Действительно, если исходить из того, что мозг является очень большой саморегулирующейся системой, функция которой заключается в переработке информации, то поражение, приводящее к нарушению ее деятельности, или чрезмерная перегрузка вызовет типовые реакции, направленные на восстановление нормальной деятельности.

Первая реакция на неспособность системы справляться со своими задачами будет заключаться в ее общей активации. Если это не приведет к восстановлению нормального функционирования, а нарастающая активация, делаясь чрезмерной, может полностью нарушить деятельность системы и таким образом сама становится главной угрозой, то включаются защитные реакции второго порядка: 1) тормо-

жение деятельности всей системы, 2) уменьшение нагрузки на систему, путем частичного блокирования притока информации, 3) избирательное снижение нагрузки путем уменьшения значимости поступающей информации.

В отношении деятельности мозга этот процесс представляется следующим образом: любая поломка — эндогенная (генетически обусловленная) или экзогенная (интоксикация, органическое поражение мозга и др.) — приведет к тому, что мозг перестанет справляться со своей основной задачей — адекватной переработкой информации. Для преодоления возникших трудностей происходит активация его деятельности, которая при чрезмерной интенсивности проявляется в виде возбуждения, а на психическом уровне — тревогой. Если функции мозга не удается восстановить, возбуждение (тревога) продолжает нарастать и достигает «красной черты», т. е. степени, несовместимой с нормальным существованием организма. Так, на соматическом уровне повышение артериального давления, свертываемости крови и другие нарушения могут привести к гипертоническому кризу, инфаркту, инсульту и другим серьезным нарушениям, на психическом — может возникнуть спутанность, нарушения сознания, т. е. дезорганизации психической деятельности. Для предотвращения этих угроз включаются защитные механизмы (реакции) второго порядка.

Чтобы уменьшить информационную нагрузку на систему, используют три способа:

1) резко снижают уровень активности всей системы;
2) сокращают (блокируют) приток информации;
3) уменьшают значимость поступающей информации.

Эволюционно самой древней реакцией является общее снижение уровня активности мозга и всего организма — реакция, по-видимому, лежащая в основе эндогенной депрессии. Вторая возможность уменьшить тревогу, обусловленную неспособностью мозга переработать всю поступающую информацию, это уменьшить приток информации в сознание. Эта реакция, вероятно, лежит в основе аутизма и, следовательно, группы психических расстройств шизофренического круга. Третьей защитной реакцией является деперсонализация (психическая анестезия), заключающаяся в блокировании эмоционального компонента поступающей информации. В этом случае мозг получает всю поступающую

информацию, но, поскольку ее субъективная значимость и, следовательно, ее способность вызывать тревогу, определяются эмоциональным компонентом, его блокада приводит к уменьшению патологических соматических и когнитивных проявлений тревоги.

Изложенная выше гипотеза регистров (используя термин Крепелина) представлена крайне схематично. На самом деле взаимоотношение тревоги и патологических адаптивных реакций (регистров) является значительно более сложным. Во многих случаях в дебюте психозов отсутствует достаточно выраженная тревога и развитие заболевания может быть вызвано генетически обусловленным дефектом, заключающимся в низком пороге включения патологических адаптивных реакций. В случае эндогенной депрессии это может быть дефект биохимических систем, участвующих в метаболизме биогенных аминов, в результате чего под воздействием ряда факторов возникает их дефицит, приводящий к заболеванию. Такими факторами могут быть гиперкортицизм (болезнь Кушинга или интенсивная гормональная терапия), некоторые лекарственные препараты (например, резерпин), массивная алкоголизация и др. При некоторых формах эндогенной депрессии может иметься исходная неполноценность каких-то регуляторных механизмов, реагирующих на сезонные ритмы первичным снижением активности, т. е. жизненного (витального) тонуса (сезонная депрессия). В этих случаях депрессивная фаза начинается не с тревоги, а с анергии, гипотимии.

Таким образом, тревога может рассматриваться как неспецифический пусковой механизм (мостик) между тем или иным поражением деятельности мозга и определенным психическим расстройством. Клиническая картина психического расстройства определяется сочетанием множества факторов. Во-первых, включившимся регистром, далее тем, в какой степени патологическая адаптивная реакция (регистр) снизила уровень возбуждения (заблокировала проявления тревоги). Кроме того, имеет значение темп развития патологического процесса, длительность заболевания, общая реактивность организма, возраст, особенности личности больного, соматическое состояние.

Глава 3 ТРЕВОГА И ЭМОЦИИ

Хотя за последние годы тревоге было посвящено очень большое количество публикаций, но, как это ни странно, сама дефиниция тревоги остается крайне неопределенной: она рассматривается и как эмоциональная реакция, и как черта личности, и как определяющий компонент ряда расстройств личности, и как симптом в структуре психотических синдромов. Часто тревогу определяют как «отрицательную эмоцию, направленную в будущее», как «ощущение страха без конкретной угрозы» и т. д. Эти определения характеризуют лишь психический компонент тревоги, но реакции тревоги включает и ряд нервных, гуморальных и соматических проявлений.

Тревога, возникающая как ответ на неопределенную или угрожающую ситуацию, а также на дефицит информации, является нормальной приспособительной реакцией, мобилизующий организм на случай появления реальной угрозы или трудной ситуации. Если интенсивность тревоги чрезмерна по отношению к вызвавшей ее причине или она вообще не обусловлена внешними факторами, ее рассматривают как патологическую.

Адаптивную роль тревоги у животных описал У. Кеннон (1927), обозначив ее как «реакцию борьбы — бегства». Эта реакция характеризуется рядом физиологических сдвигов, подготавливающих организм к быстрому ответу на опасность: увеличивается выброс адреналина, активируется симпатическая система, в результате чего увеличивается артериальное давление и частота пульса, усиливается кровоток в мышцах и мозге, увеличивается тонус поперечно-полосатой мускулатуры, в крови повышается уровень глюкозы. Все это создает максимально благоприятные условия для деятельности нервной системы и поперечно-полосатой мускулатуры, поскольку именно эти системы обеспечивают быстроту и интенсивность ответа на угрозу. Кроме того, повышается свертываемость крови, что предохраняет от большой кровопотери

в случае ранения, увеличивается секреция глюкокортикоидов, предотвращающая возникновение острой анафилактической реакции при попадании инородных веществ в раны. Эти и другие физиологические сдвиги носят отчетливый приспособительный характер, но они же при чрезмерной силе и длительности могут быть причиной соматических катастроф и заболеваний: инфаркта, инсульта, гипертонического криза, а в дальнейшем диабета, гипертонической болезни и др.

При интенсивной тревоге может наступить либо увеличение двигательной активности, либо заторможенность. Крайние степени этих реакций проявляются резким двигательным возбуждением, вплоть до раптуса, или же торможением, «тревожным оцепенением», вплоть до ступора. Эти два типа двигательных реакций на угрозу прослеживаются начиная с ранних стадий эволюции, например, в виде застывания — реакции «мертвого жука» или же хаотического двигательного возбуждения. Традиционно принято связывать тревогу с ажитацией, а депрессию — с заторможенностью. Однако у значительной части заторможенных депрессивных больных преобладающим компонентом синдрома является не собственно депрессия, а тревога. Это подтверждается результатами диазепамового теста: после внутривенного введения таким больным 30 мг р-ра диазепама, воздействующего лишь на тревогу, уменьшалась или полностью исчезала скованность. Больные сообщали, что до введения диазепама они испытывали не только тоску, но также сильную тревогу и напряжение. При терапии антидепрессантами с преобладающим анксиолитическим действием у больных с заторможенной депрессией регресс двигательной заторможенности в большей степени коррелировал со степенью регресса тревоги, чем с регрессом собственно депрессии. (Нуллер, Михаленко, 1988). Введение большой дозы диазепама (30, 40 мг в/в) больным с кататоническим или предположительно с депрессивным ступором приводило в большинстве случаев к исчезновению ступора. При этом выяснялось, что больные испытывали страх и крайне тяжелую тревогу. На связь заторможенности с тревогой указывает и Laborit (1976), считающий, что торможение возникает при стрессе за счет того, что действие глюкокортикоидов на тормозную систему преобладает над воздействием АКТГ на активирующую систе-

му. При значительном доминировании эффекта АКТГ возникает двигательное возбуждение. В настоящее время картина представляется более сложной и ряд соматических и поведенческих реакций при стрессе связывают с непосредственным действием КРФ: введение экзогенного КРФ в мозг вызывает у лабораторных животных учащение пульса и повышение артериального давления, а также реакцию застывания, т. е. заторможенность. Это действие КРФ реализуется через норадренергические системы синеватого пятна, в котором содержание КРФ повышается при стрессе. Прямое введение КРФ в синеватое пятно экспериментальным животным вызывает тревожное поведение, включая реакцию пассивного избегания, и резкую активацию адренергической системы (Arborelius et al.). Дальнейшие исследования показали, что действие КРФ является более сложным, чем представлялось вначале (Reul, Holsboer, 2002). Имеются два типа рецепторов КРФ: КРФр-1 и КРФр-2 и нерецепторный КРФ-связывающий протеин. У человека имеется 4 лиганда к КРФ-рецепторам: КРФ, урокортин, урокортин-II и урокортин-III. КРФ и урокортин являются лигандами КРФр-1, лиганды КРФр-2: урокортин, урокортин-II и урокортин-III. В первой острой фазе стресса тревога развивается за счет активации КРФр-1 КРФ-м и урокортином и КРФр-2 — урокортином и урокортином-II. Через несколько часов КРФр-2 начинают оказывать анксиолитическое действие, за которое ответственны урокортин, урокортин-II и урокортин-III. Таким образом, на раннем этапе реакции стресса она реализуется через оба типа КРФ-рецепторов, затем их действие становится противоположным: КРФр-1 поддерживают стресс, КРФр-2 тормозят его. Этим механизмом осуществляется контроль за острой тревогой. Кроме того, КРФ и урокортин, активирующие КРФр-1, при их повышенном содержании связываются с КРФ-связывающим протеином, за счет чего также снижается тревожная реакция. Приведенные факты указывают на сложную систему саморегуляции тревоги на уровне КРФ-системы.

При заторможенной тревоге или депрессии отмечаются более тяжелые соматические нарушения. Это наблюдается и в опытах на животных: при иммобилизационном стрессе возникают более тяжелые соматические последствия, такие как язвы желудка. При активной моторной реакции сомати-

ческие проявления и последствия тревоги менее выражены. Эти данные объясняют то, что в тех случаях, когда мужчины — жертвы уличных нападений не оказывают сопротивления, у них развиваются более тяжелые психические и психосоматические нарушения, чем если они пытаются сопротивляться, хотя сопротивление приводит к более тяжелым побоям.

Учитывая характер нейроэндокринных реакций, тревога может быть определена как психический компонент стресса. Следовательно, термин «тревога» часто применяется для обозначения всего комплекса биохимических, эндокринных, нейровегетативных и психических процессов.

Значительно меньше внимания уделяется обусловленным тревогой приспособительным психическим процессам, хотя они играют не менее важную роль. При тревоге происходит фильтрация поступающей в сознание информации — приоритет получает информация, связанная с возможной угрозой. Такая ситуация была описана Э. Блейлером (1929): человек, идущий ночью через лес и несущий деньги, в каждой тени видит притаившегося разбойника, улавливает каждый шорох, перебирает в памяти все слышанные истории о грабежах, в то же время все впечатления, вся информация, не имеющая отношения к возможной угрозе, вытесняется на периферию сознания.

Кроме того, как показала М.А. Смольникова (1990), пороги обнаружения неодновременности при тревоге понижаются, т. е. информация в сознание поступает более мелкими, дробными порциями, что можно интерпретировать в понятиях когнитивных стилей «синтетичность–аналитичность». Вероятно, при интенсивной тревоге крайняя степень дробления информации в процессе мышления может быть причиной растерянности, спутанности, тремы, однако в нормальных пределах она способствует более детальному восприятию и оценке ситуации.

Таким образом, «нормальная» тревога является важнейшим адаптивным механизмом, без которого невозможно само существование человека. Патологическая, т. е. чрезмерная по интенсивности и длительности, тревога сама по себе является психическим расстройством и может быть причиной или пусковым механизмом (триггером) психических и ряда соматических заболеваний.

Возникновение и регуляция тревоги обеспечиваются сложным взаимодействием ряда медиаторных систем: катехоламинергической, серотонинергической, эндокринной — кортикотропин-рилизинг фактор (КРФ) и адренокортикотропный гормон (АКТГ). Наибольшее значение для регуляции нейрональной активности имеет взаимодействие между возбуждающими аминами (глутамат, аспартат) и ГАМКергической системой. Сдвиг баланса в сторону возбуждающих аминов приводит к увеличению уровня нейрональной активности (arousal — возбуждение или повышение уровня бдительности), возникновению тревоги, возбуждения, бессонницы. Сдвиг в стороны ГАМКергической системы имеет результатом седацию, сонливость, снижение психической активности, ухудшение памяти. В мозгу имеется большое количество ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов, возбуждение которых приводит к быстрому усилению тормозного эффекта ГАМК, чем и объясняется транквилизирующее действие бензодиазепинов.

Патологическая по длительности и/или интенсивности тревожная реакция на психотравмирующую ситуацию может возникнуть в том случае, если у данного человека имеется низкий порог тревожного реагирования. Обнаруживается типичная зависимость между тяжестью и длительностью психогенного стрессора и порогом тревожной реакции: чем выше этот порог, тем более тяжелая ситуация необходима для возникновения тревоги, чем ниже — тем менее значимые события, вплоть до рутинных явлений повседневной жизни, могут ее вызвать.

Причиной формирования тревожных черт личности и развития тревожных расстройств могут быть и генетически обусловленные факторы, и жизненные события, особенно в раннем детстве. Во многих случаях определить их роль крайне трудно. Например, тревожные черты характера ребенка тревожных родителей могут быть следствием либо генетической предрасположенности, унаследованной от одного из них, либо результатом научения, атмосферы, царящей в семье. Многочисленные наблюдения свидетельствуют о том, что неблагоприятный жизненный опыт — перенесенное в детстве насилие, особенно сексуальное, отсутствие семьи или плохое отношение родителей, алкоголизм отца (а иногда и матери) и его жестокость в состоянии опьянения и, как след-

ствие, постоянное ожидание неизбежных эксцессов, ощущение социальной или национальной неполноценности, незащищенности и многое другое — способствует формированию тревожности и неуверенности. Интенсивный стресс в детстве может вызвать стойкие биологические изменения в нервной системе. Так, воздействие стресса в неонатальном периоде у животных, прежде всего материнская депривация, приводит к повышенной реакции на стресс КРФ-содержащих нейронов, которые длительное время становятся гиперчувствительными к стрессорам. У этих животных в дальнейшем отмечается тревожное поведение. Сходные результаты были получены и у людей (Nemeroff et al., 1998).

Биологической причиной тревожности может быть недостаточная активность ГАМКергической системы и, в частности, комплекса ГАМК-бензодиазепиновые рецепторы. Это подтверждается тем, что у линии мышей с повышенной тревожностью отмечается низкая плотность бензодиазепиновых рецепторов. В исследованиях больных генерализованным тревожным расстройством было обнаружено уменьшенное количество бензодиазепиновых рецепторов в височных долях мозга (Tiihinen at al, 1997). Nutt и Malizia (2001) полагают, что торможение ГАМКергической транмиссии может обусловить возникновение чрезмерной тревожной реакции. При другом типе тревожного расстройства — панических атаках — у больных обнаруживается сниженное содержание ГАМК в затылочной доле коры головного мозга (Goddard et al, 2001) и имеется генетически детерминированное изменение бензодиазепиновых рецепторов (Nutt & Malazia, 2001). Именно поэтому бензодиазепиновые транквилизаторы оказываются недостаточно эффективными при лечении панического расстройства и методом выбора в этих случаях являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Тем не менее при других формах тревожных расстройств бензодиазепиновые транквилизаторы пока остаются наиболее эффективным методом терапии. Помимо ГАМКергической системы, формированию тревожности способствуют дефекты метаболизма других важных веществ мозга: биогенных аминов, гормонов, опиатов или изменения чувствительности их рецепторов.

Известно, что тревога часто продолжается намного дольше вызвавшей ее причины. Это в первую очередь характер-

но для патологической тревоги. Вероятно, затяжное течение тревоги обусловлено регуляцией процесса по принципу положительной обратной связи (порочного круга). Так в самом конце Первой мировой войны в Англии для определения уровня тревожности призывников оценивали их реакцию на введение адреналина. Сходные исследования проводились и в Германии. Выяснилось, что у испытуемых, не знающих с действии адреналина, реакция, включающая изменение артериального давления и частоты пульса, оказалась значительно большей по силе и продолжительности, чем в аутоэксперименте у врачей, проводящих опыты. Аналогичные наблюдения имелись и у нас: адреналин вызывает неприятные ощущения (чувство сжатия в груди, нехватки воздуха, боль в области сердца и за грудиной, сердцебиение), обычно ассоциирующиеся с интенсивной тревогой или с угрожающим соматическим состоянием. Если испытуемый не знает об этих эффектах, он начинает реагировать на них все нарастающей тревогой, которая вызывает активацию симпатической нервной системы и выброс эндогенного адреналина. Это приводит к усилению тревоги, которая увеличивает вегетативные проявления и секрецию адреналина и т. д., т. е. образуется порочный круг и реакция продолжается уже после окончания действия введенного извне адреналина.

При панических атаках также формируется система положительной обратной связи: повторяющиеся мучительные приступы с боязнью смерти или потери сознания формируют тревогу антиципации (ожидания), особенно возрастающую по мере удаления больного от дома; усиление тревоги повышает вероятность возникновения панической атаки, которая еще больше усиливает страх наступления следующего приступа, т. е. тревогу антиципации. Роль тревоги антиципации в поддержании панического расстройства подтверждается тем, что после двухмесячной терапии пароксетином у более чем половины больных, успешно реагировавших на терапию, приступы паники не возникали в течение года. Об этом же свидетельствует высокий положительный плацебо-эффект (42%) у больных этим заболеванием (Dager, 1990). Положительная обратная связь является важным механизмом поддержания других форм тревоги и лежит в основе аффективного бредообразования, описанного Е. Блейлером (1929): тревога приводит к фильтрации поступающей в со-

знание информации, отдавая преимущество связанной с потенциальной угрозой, а остальные впечатления и воспоминания вытесняются на периферию сознания. Но дефицит этой вытесненной информации затрудняет коррекцию тревожных опасений и тревога усиливается. Усиление тревоги еще больше затрудняет прохождение сбалансированной информации, в конечном итоге аффективно насыщенные идеи (преследования, ипохондрические и др.) перестают поддаваться коррекции.

В приведенных случаях отношения положительной обратной связи устанавливается между психической и биологической составляющими тревоги. К первой относятся собственно ощущение тревоги, тревожные опасения, изменения когнитивных процессов, ко второй — активация, возбуждение нейроэндокринной системы, прежде всего вегетативной.

Роль тревоги в генезе и структуре психозов недооценивается. Особый интерес вызывает вопрос о значении тревоги в дебюте психозов или в начальном периоде повторных приступов (шизофрении, аффективных расстройств, деперсонализации).

Известно, что первому острому приступу и рецидивам шизофрении и шизоаффективного психоза обычно предшествует тревога (Лэйдер, 2001), которая проявляется в субъективном ощущении угрозы, страхом, в более тяжелых случаях — растерянностью, тремой, острым чувственным бредом. Такая же острая симптоматика возникает и в дебюте приступов атипичного аффективного психоза (Точилов В.А., 1992). По-видимому, часть этих состояний соответствуют описанной Крепелином melancholia gravis. Как было показано в работах В.А. Точилова (1992), на этом этапе приступ может быть оборван очень большими дозами бензодиазепиновых транквилизаторов. Предиктором положительного терапевтического эффекта анксиолитиков является тревожный вариант диазепамового теста (ДТ): после внутривенного введения 30 мг диазепама происходит редукция всей или подавляющей части психопатологической симптоматики (Точилов В.А., Широков В.Д., 1979). В настоящее время наиболее эффективным методом лечения этих состояний являются препараты с мощным анксиолитическим и седативным действием, прежде всего клозапин, причем чем раньше начато лечение, тем лучше его результаты. Дополнительным

подтверждением того, что тревога запускает острые аффективно-бредовые приступы, а также острый чувственный бред и онейроидные состояния, являются те случаи, когда в результате неадекватного применения антидепрессантов с преобладающим стимулирующим компонентом действия у больных с умеренно тревожной депрессией резко усиливается тревога, а затем развиваются упомянутые острые психотические состояния.

У значительной части больных развернутой фазе эндогенной депрессии также предшествует период тревоги, беспокойства, бессонницы. В других случаях сначала появляется легкое снижение психического тонуса: активности, работоспособности, интересов. Затем либо появляется тревога, которую можно рассматривать как компенсаторную реакцию на снижение активности и возникающие вследствие этого трудности, либо происходит постепенное углубление депрессии. Применение на этом этапе транквилизаторов иногда замедляет развитие депрессии, а в некоторых случаях полностью купирует всю симптоматику, хотя через некоторое время она может возобновиться. Предиктором положительного эффекта транквилизаторов является тревожный вариант диазепамового теста. Лишь у части больных достаточно длительное лечение анксиолитиками, обычно феназепамом, сопоставимое со спонтанной продолжительностью предыдущих фаз, приводит к полному купированию депрессивного приступа. Поскольку психотропное действие бензодиазепиновых транквилизаторов заключается только в анксиолитическом эффекте, исчезновение психопатологической, в данном случае депрессивной, симптоматики в результате введения диазепама указывает на то, что в ее основе лежала тревога. Так как тревога у таких больных возникала спонтанно, ее можно обозначить термином «эндогенная тревога». Подробнее эти данные приведены в главе 4.

Наиболее ясна роль тревоги в возникновении деперсонализации, которая появляется либо после острых и тяжелых психотравмирующих событий, либо на высоте тревоги при различных психотических состояниях: тяжелый тревожно-депрессивный синдром, острые приступы шизофрении, шизоаффективные и органические психозы и др.

Таким образом, тревога может быть первичным пусковым механизмом психического расстройства при деперсонализа-

ции и некоторых аффективных состояниях. В этих случаях сразу же начатая терапия анксиолитиками может предотвратить развитие приступа.

Значение тревоги в структуре подострых и хронических состояний в рамках эндогенных психозов мало изучено. Точилов В.А., Широков В.Д. (1979), используя факторный анализ для исследования регресса депрессивной симптоматики после внутривенного введения 30 мг диазепама, обнаружили, что интенсивность суицидных идей и идей виновности в большей степени была связана с тревогой, чем с собственно депрессией. То же отмечалось и при лечении бензодиазепиновыми транквилизаторами (в сочетании с антидепрессантами) больных депрессией: тяжесть депрессии в первые дни антидепрессивной терапии еще не уменьшалась, но присоединение транквилизаторов снижало уровень тревоги и выраженность суицидных тенденций. Поэтому при высоком риске суицида в начале лечения имеет смысл комбинировать антидепрессанты с транквилизаторами и лишь после появления антидепрессивного эффекта (через 2–3 недели) транквилизаторы можно отменять.

При психозах механизмы возникновения и поддержания тревоги более сложные и менее исследованные, например при эндогенной депрессии (глава 4).

Для психиатра наибольший интерес представляет разграничение нормальной и патологической тревоги, а также патологической тревоги пограничного и психотического уровней. Эта проблема является частным случаем разграничения эмоций, однако в отношении эмоций противоречий в их дефиниции, классификации, а также взглядов на их природу несравненно больше. Поэтому проблему эмоций мы рассматриваем лишь применительно к психиатрии.

Патологическими, по-видимому, могут быть лишь отрицательные эмоции (тревога, депрессия, гнев и др.). Патологическая эмоция характеризуется чрезмерной интенсивностью и длительностью, неадекватными вызвавшей их причине, и может отрицательно влиять на психические процессы — от легких нарушений до дезорганизации. Сила эмоции определяется уровнем возбуждения, активации (arousal), лежащим в ее основе и обусловленным сенсорной стимуляцией и активацией кортикопитальных импульсов от ретикулярной формации. Эта активация может быть вызвана внеш-

ними факторами (различные события или воздействие психоактивных веществ) или же эндогенными процессами, что имеет место при психотических расстройствах.

На роль и полезность эмоций уже много веков существуют две точки зрения. Согласно более древней точки зрения, высказанной стоиками еще в античный период, эмоции вредны, так как они искажают правильное течение мыслей, лишают суждения объективности и верности. Сенека утверждал, что «Высшее благо заключается в разуме, а не в чувствах». Совершенным представлялось холодное, безаффективное мышление, гарантирующее правильность заключений: «Твердыня — свободное от страстей разумение», писал Марк Аврелий; он призывал «стереть представления, устремления, остановить, погасить желания». Следует, однако, заметить, что при тотальной деперсонализации, когда больные не испытывают никаких эмоций, когнитивные функции ухудшаются: больные испытывают затруднения при формулировании своих мыслей, поэтому им часто приходится прибегать к сложным метафорам, необычным сравнениям, которые еще больше затрудняют понимание их высказываний. Эти наблюдения подтверждают, что эмоции необходимы для нормального протекания процесса мышления.

Представление об отрицательном воздействии эмоций на мышление и поведение оставалось распространенным среди психологов более позднего времени. П. Жане считал, что «эмоция, по-видимому, наделена способностью к диссоциации, нарушению, эмоция — это главным образом дезорганизующая сила» (цит. по Фресс и Пиаже, 1975). Анализируя взгляды Жане и других психологов, Фресс и Пиаже заключают, что эмоция — это реакция всей личности на те ситуации, к которым она не может адаптироваться, и она имеет преимущественно функциональное значение.

Другие исследователи считали, что эмоции выполняют полезную адаптивную функцию. Противоречия между этими точками зрения, очевидно, носят условный характер, так как отрицательное или положительное воздействие эмоции определяется ее интенсивностью, т. е. уровнем активации. Дезорганизующий эффект эмоций проявляется лишь при чрезмерно сильной активации, в то время как при умеренном уровне активации эмоции играют преимущественно приспособительную роль.

Как видно на примере тревоги, эмоции фильтруют информацию, поступающую извне и из памяти: преимущество имеет информация, соответствующая данной эмоции. Так, при тревоге имеет преимущество информация, связанная с угрозой, при печали — связанная с горестными событиями, трудностями, неудачами, собственными ошибками и т. п. При повышенном настроении мысли о текущих проблемах и трудностях оттесняются на задний план, желания и поставленные цели представляются более доступными, проблемы разрешимыми.

Таким образом, тревога подготавливает к активной реакции преодоления или избегания возможной угрозы / реакции борьбы — бегства у животных по Кеннону/. Депрессивное настроение обесценивает значение текущих проблем, не связанных с событиями, вызвавшими горе, и приводит к отказу от активной деятельности, от борьбы. Повышенное настроение, наоборот, облегчает протекание психической и физической деятельности. Кроме того, эмоции, прежде всего положительные, усиливают и поддерживают мотивацию.

Обусловленная эмоциями фильтрация поступающей в сознание информации играет важную роль в процессе мышления. Если бы в сознание поступала вся доступная информация, мозг при ее оценке и принятии решений функционировал бы как вычислительная машина, т. е. методом перебора всей информации и всех возможных ее комбинаций, что привело бы к комбинаторному взрыву. Однако в сознание проходит только часть информации, имеющая отношение к данной ситуации, к решению задач, обусловленных этой ситуацией. Таким образом, эмоции, формируясь в мозгу в зависимости от поступающей информации, в свою очередь моделируют его деятельность, оказывая влияние на процессы переработки информации. По-видимому, это является одним из основных отличий мозга от искусственного интеллекта и причиной того, что, несмотря на очень медленное по сравнению с ЭВМ прохождение сигналов по нейрональным сетям, мозг в целом работает эффективнее любого компьютера.

В том же случае, когда тревога и другие эмоции достигают по силе патологического уровня, они могут стать причиной, пусковым механизмом и/или компонентом психопатологического состояния.

Глава 4 АФФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО (маниакально-депрессивный психоз)

4.1. Депрессия

Как указывалось в предыдущей главе, возникновению развернутой фазы эндогенной депрессии* предшествует либо период тревоги, либо состояние вялости, анергии, снижения интересов и побуждений. Второй вариант чаще наблюдается при сезонных депрессиях. В некоторых случаях депрессия не углубляется и значительная часть таких больных не обращаются к врачам, объясняя свое состояние переутомлением, усталостью, а иногда ленью. Подобные стертые депрессии иногда наблюдаются вместо развернутых фаз при относительно успешной профилактической терапии литием.

Обычно больные испытывают сложности при попытках описать эти состояния. Многие жаловались на потерю энергии, на «душевную слабость», психическую инертность, затрудняющую начало какой-либо деятельности, отсутствие чувства радости. Другие отмечают, что «изменилось что-то общее, неопределенное, не могут описать, что именно», «все кругом как-то потускнело», «стало трудно формулировать мысли». Суммируя высказывания больных, развитие подобного состояния можно описать следующим образом: возникает неопределенное, не поддающееся описанию ощущение какого-то общего неблагополучия, угнетенности, угасания, снижения жизненного тонуса, утрачивается способность испытывать радость, а неприятные, даже мелкие события воспринимаются острее, болезненнее.

Интересно, что наиболее четкие описания своего состояния были получены от трех известных ученых-естественни-

---

* Мы употребляем термин «эндогенная депрессия», а не «депрессивное расстройство», поскольку в современных классификациях не проводится достаточно четкой грани между эндогенной и психогенной депрессиями, хотя патогенез этих психических расстройств различен.

8

ков. Один из них, находясь в интермиссии, прибег к следующему сравнению: «Как будто бы падает напряжение тока в электрической сети: тускнеют лампы, расползается темнота, все приборы начинают работать на сниженных оборотах, замедляя свои движения».

Часто в такой период у больных возникала тревога. Тревога как психическая реакция на неспособность человека справиться с обычными жизненными проблемами психологически понятна. Так, один из трех больных, давших наиболее полное описание, рассказал, что, понимая болезненную природу своего состояния, он не пытался бороться с ним, а просто старался пережить его, зная, что оно должно спонтанно закончиться. По мере возможности он читал художественную литературу или слушал спокойную музыку. При этом он не испытывал отчетливо сниженного настроения, которое, скорее, было просто безрадостным. Однако если он должен был готовиться к лекции и особенно если ему было необходимо ее читать и ехать в университет, возникала тревога, а настроение приобретало выраженный тоскливый характер.

Приведенные описания свидетельствуют о том, что в основе этого начального этапа эндогенной депрессии лежит снижение витального тонуса. Интересно, что картина его развития напоминает вхождение в спячку зимоспящих животных Поскольку для вида Homo sapiens, в отличие от сусликов или хомяков, резкое падение витального тонуса является патологическим состоянием, организм реагирует на него реакцией стресса, психическим проявлением которого является тревога, а физиологическим — усиленная секреция КРФ, АКТГ и глюкокортикоидов. Для сохранения повышенного уровня кортизола изменяются регулирующие его механизмы. Эти изменения регуляции секреции кортизола являются важным звеном патогенеза эндогенной депрессии.

При эндогенной депрессии, с чего бы она ни начиналась — с тревоги или со снижения витального тонуса, т. е. собственно депрессии (угнетения), — регуляция секреции кортизола осуществляется по принципу положительной обратной связи. (В норме она регулируется по механизмам отрицательной обратной связи, т. е. избыток кортизола приводит к торможению его секреции, а недостаток — к увеличению). При депрессии, помимо повышенной секреции кортизола, отме-

чается патологический дексаметазоновый тест (ДМТ) (dexamethason suppression test — DST). Он заключается в том, что в ответ на введение синтетического глюкокортикоида дексаметазона организм не реагирует достаточным снижением уровня кортизола. Таким образом, патологический ДМТ указывает на нарушение механизмов регуляции секреции кортизола в системе «гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников»: в норме гипоталамусом секретируется кортикотропин-рилизинг фактор (КРФ), который стимулирует секрецию АКТГ в гипофизе, АКТГ вызывает секрецию кортизола корой надпочечников, а кортизол тормозит секрецию КРФ, т. е. регуляция осуществляется по механизмам отрицательной обратной связи. Патологический ДМТ указывает на то, что при депрессии кортизол перестает в достаточной степени тормозить выделение КРФ. Это может объясняться тем, что избыточный уровень кортизола уменьшает синтез серотонина, а дефицит серотонина снижает чувствительность глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе, где глюкокортикоидные рецепторы связаны с серотонинергическими нейронами. Ингибирующий эффект гиппокампа на секрецию КРФ гипоталамусом подтвержден работами Jacobson и Sapolsky (1991). Активация глюкокортикоидных рецепторов тормозит секрецию КРФ, а снижение их чувствительности, соответственно, приводит к нарушению регуляции и увеличению секреции КРФ, которая перестает реагировать на избыток кортизола. В результате отрицательная обратная связь сменяется положительной: много кортизола — мало серотонина, мало серотонина — много КРФ, много КРФ — много кортизола и т. д. Было показано, что постдексаметазоновый уровень кортизола в значительной степени связан с тревогой (Meador-Woodruff et al, 1990). Но поскольку увеличение секреции кортизола обусловлено повышенной секрецией КРФ и АКТГ, которые участвуют в формировании реакции стресса и тревоги, в структуре эндогенной депрессии всегда присутствует тревога как ее обязательный компонент (Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н., 1988). Последнее время появились новые подтверждения роли КРФ: при депрессии в спинномозговой жидкости обнаружено повышенное содержание КРФ. Секреция КРФ в ядрах миндалины была повышена у больных депрессией с меланхолией (по определению в DSM-IV), психотической симптоматикой, при патологическом

ДМТ, при гиперсекреции глюкокортикоидов. Было показано, что активирующее действие КРФ реализуется через КРФ-рецепторы-1, основным лигандом которых является КРФ (Reul, Holsboer, 2002).

Что первично возникает в самом начале депрессивной фазы — падение витального тонуса или тревога, во многих случаях трудно установить. Иногда больные не фиксируют внимание на предшествующем депрессии периоде снижения активности и связывают начало заболевания с появлением тревоги и напряжения, либо возникшими спонтанно, либо совпадающими во времени с какими-либо психотравмирующими или просто неприятными жизненными событиями. В других случаях не удается выявить анергию до начала выраженной депрессивной фазы, но четко устанавливается появление в дебюте депрессии тревоги. Нами было показано, что длительный психогенный стресс достоверно повышает вероятность возникновения эндогенной депрессии, также как и выраженное тревожное расстройство личности (Нуллер Ю.Л. и Михаленко И.Н., 1988). Большая частота возникновения депрессии при тревожных расстройствах хорошо известна. Таким образом, пусковым механизмом депрессивной фазы может быть и снижение витального тонуса, и тревога (стресс).

В первом случае **тревога (стресс) является адаптивным механизмом, направленным на повышение патологически сниженной активности организма,** во втором — **снижение активации является адаптивным механизмом, противодействующим чрезмерной реакции стресса (тревоги). В обоих случаях включается описанная выше система положительной обратной связи («порочного круга»), составляющая важное звено патогенеза эндогенной депрессии.**

Симптоматика депрессии

Как указывалось, биологические механизмы тревоги являются неотъемлемым компонентом патогенеза эндогенной депрессии. Характер депрессивного синдрома определяется соотношением тревоги и собственно депрессии (гипотимии)* в его структуре. Так, при слабо выраженном тревожном ком-

* Термин «депрессия» размыт, поскольку он употребляется для обозначения психического расстройства, синдрома и симптома сни-

поненте клиническая картина определяется синдромом анергической депрессии, при выраженности обоих компонентов — как «классический» меланхолический синдром. (В современных классификациях термин «меланхолия» используется редко и под ним подразумевается среднетяжелая или тяжелая депрессия с соматическими проявлениями, с витальным компонентом, но без психотических симптомов). При преобладании тревоги формируется тревожно-депрессивный синдром. Его клиническая картина определяется степенью тревоги: при очень интенсивной тревоге депрессия протекает с психотической симптоматикой и клиническая картина определяется как депрессивно-бредовая (депрессивно-бредовой синдром).

Как следует из названия, основным симптомом депрессивного расстройства принято считать депрессивное, т. е. сниженное, подавленное, угнетенное настроение. У психически здорового человека депрессивное настроение является естественной реакцией на травмирующие и просто неприятные события, а его степень и длительность зависят от тяжести переживаемой ситуации и от ее индивидуальной значимости для данного человека. В результате тяжелой психотравмы, такой, например, как потеря близких людей, может возникнуть реактивная депрессия, характеризующаяся глубокой подавленностью, поглощенностью мыслями о случившемся, иногда суицидными идеями. Несмотря на сходство симптоматики, патогенетические механизмы реактивной депрессии иные, чем эндогенной: дексаметазоновый тест был патологическим только у двух из 17 больных реактивной депрессией (12%, а в контрольной группе — 9%) (Нуллер, Остроумова, 1978). Кроме того, антидепрессанты в этих случаях

женного настроения. Термин «гипотимия» (дословно «сниженное настроение») обычно используется как синоним термина «депрессия» (подавленность, угнетенность), однако структура эндогенной депрессии включает два компонента: снижение витального тонуса и биологические механизмы тревоги. Чтобы не вводить новую терминологию при описании клинической картины депрессивного состояния, первый из них приходится обозначать либо как «собственно депрессию», либо как гипотимию. Первый вариант — «собственно депрессия» депрессивного состояния — тяжеловесен и может вносить путаницу. Поэтому мы используем более однозначный термин «гипотимия».

малоэффективны, а наблюдаемое иногда улучшение происходит за счет транквилизирующего компонента их действия. Глубина психотравмы также зависит от культуральных особенностей. В несколько анекдотической форме с точки зрения современной науки два века назад значение национальных особенностей отметил Пинель, писавший, что в отличие от англичан, которые совершают самоубийства без достаточных к тому оснований, у французов суициды всегда оправданы вескими причинами, например угрозой потери чести. То же самое относится к некоторым восточным культурам, где «потеря лица» является тяжелым психологическим ударом.

Помимо реактивной депрессии, к психогенным расстройствам относится невротическая депрессия (депрессивный невроз). Она возникает у предрасположенных лиц под воздействием длительного стресса, приводящего к истощению адаптивных возможностей, и проявляется сниженным настроением, не достигающим уровня, характерного для развернутой эндогенной или реактивной депрессии. При невротической депрессии также присутствует тревога невротического уровня, часто отмечаются ипохондрические жалобы, астения. При ней отсутствует характерный для эндогенной депрессии суточный ритм и больные чувствуют себя хуже вечером, когда усиливаются проявления астении.

Особый интерес представляет категория депрессивных больных, состояние которых мы обозначили как «эндогенную тревогу со сниженным настроением». (Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н., 1988). У этих больных отмечалось отчетливое депрессивное настроение, неотличимое от типичной эндогенной депрессии, но дексаметазоновый тест (ДМТ) остается нормальным, а диазепамовый тест (ДТ) — тревожного типа. Из 81 обследованного нами больного с клинической картиной эндогенной депрессии, протекающей с тревожно-депрессивным синдромом, у 47 ДТ был депрессивного типа и у 43 из них (89%) ДМТ был патологическим («чистая» эндогенная депрессия). Из 34 больных с типичной депрессивной симптоматикой, но тревожным типом ДТ патологический ДМТ был у девяти (27%). Таким образом, у 25 больных оба теста соответствовали тревожному состоянию: нормальный ДМТ и ДТ тревожного типа. Все 25 больных этой группы положительно реагировали на терапию анксиолитиками. Посколь-

ку аффективный приступ, в основе которого лежала тревога, возникал у них спонтанно и не являлся реакцией на психотравмирующие события, психопатологическое состояние таких больных и было обозначено как «эндогенная тревога со сниженным (депрессивным) настроением». Важно отметить, что у нескольких больных этой группы в прошлом возникали типичные депрессивные фазы, и даже маниакальные.

Для всех перечисленных психических заболеваний (эндогенная депрессия, эндогенная тревога с депрессивным настроением, психогенные депрессии — реактивная и невротическая) депрессивное настроение принято считать главным диагностическим признаком или, пользуясь терминологией старых авторов, первичным (основным) расстройством. Но этиология и патогенез у этих групп больных являются различными, из чего следует, что и процессы, обусловившие возникновение подавленного настроения, должны быть разными. Так, при реактивной депрессии подавленное настроение является естественным проявлением горя, вызванного утратой близких людей, имущества, социального положения или чести (последняя причина, по-видимому, была более значима в прошлом). При невротической депрессии сниженное настроение является реакцией на продолжительную истощающую психотравмирующую ситуацию, длительные трудности, и вследствие вызванной ими астении возникает ощущение собственной несостоятельности из-за невозможности справиться с жизненными проблемами. Таким образом, причины подавленного настроения при психогенных депрессиях психологически понятны.

Более сложной задачей является поиск причины подавленного (тоскливого) настроения у больных эндогенной депрессией, поскольку в отличие от психогенных депрессий патогенез эндогенной депрессии обусловлен **первичным** нарушением биологических процессов. Исходя их этого можно предположить, что депрессивное настроение является результатом **непосредственного** воздействия определенного звена или всего патогенетического процесса на структуры мозга, ответственные за формирование эмоций. К этим структурам прежде всего относится лимбическая система, составляющая группу ядер, связанных между собой сложной сетью нервных путей, и перекрывающаяся с другими системами головного мозга. Однако система регуляции дея-

тельности мозга слишком сложна, чтобы какое-либо одно звено патогенеза — эндогенное вещество или активация (угнетение) определенного центра — могло быть непосредственной причиной депрессивного настроения. Если же в формировании депрессивного аффекта непосредственно участвует весь комплекс физиологических и биохимических процессов, составляющих патогенетические механизмы эндогенной депрессии, то мы должны допустить, что в формировании того же аффекта при психогенных депрессиях должны быть задействованы те же механизмы. Однако известно, что патогенез эндогенной депрессии совершенно иной, чем психогенной.

Другое возможное объяснение причины возникновения подавленного настроения у больных эндогенной депрессией заключается в предположении, что оно является **вторичной, опосредованной,** реакцией на те нарушения в деятельности организма, которые первично были вызваны биологическими факторами. Если исходить из того, что в основе эндогенной (витальной) депрессии лежит глубокое снижение витального тонуса, то организму при этом трудно справляться с обычными жизненными нагрузками, с самим процессом нормальной жизнедеятельности. Это болезненное подсознательное ощущение собственной физической и психической неадекватности требованиям, предъявляемым жизнью, вызывает реакцию подавленности, т. е. депрессивный аффект. Приведенные в начале этой главы описания своего состояния больными легкой анергической депрессией, по сути, характеризуют снижение витального тонуса, а аффективные реакции — депрессивное настроение и тревога — наступают лишь при соприкосновении с жизненными нагрузками. Однако в подавляющем большинстве случаев, попадающих в поле зрения психиатров, аффективная реакция возникает вне зависимости от внешних обстоятельств, что обусловлено большей тяжестью болезненного состояния, т. е. более глубоким снижением витального тонуса. Часто больные пытаются связать депрессию с какими-либо психотравмирующими или просто неприятными событиями, предшествующими началу заболевания, но в прошлом они легко справлялись с аналогичными ситуациями. Иногда возникшие проблемы являются не причиной, а следствием заболевания: больной перестает справляться с работой, учебой, семейными нагруз-

ками, что влечет за собой реальные и часто серьезные неприятности.

От психогенной эндогенную депрессию отличает не только отсутствие непосредственной реальной причины заболевания (преципитирующие факторы реализуются при эндогенно обусловленной готовности), но и особенность депрессивного аффекта. Даже при относительно неглубокой депрессии больные говорят, что их настроение качественно отличается от того, которое у них возникало при самом тяжелом горе. Это отличие они не могут описать, но отчетливо чувствуют. В него входят ощущение мучительной опустошенности, безнадежности, душевного бессилия. Часто больные говорят об испытываемой ими «душевной боли».

Как указывалось выше, снижение витального тонуса вызывает противоположно направленную реакцию стресса, которая в психической сфере проявляется тревогой и напряжением. Если же заболевание начинается с возбуждения, тревоги и напряжения, то в качестве защиты происходит снижение активности, т. е. витального тонуса. В обоих случаях симптоматика эндогенной депрессии включает и гипотимический, и тревожный компоненты.

В аффективной сфере оба эти компонента формируют тоскливое (депрессивное) настроение, являющееся сочетанием гипотимии с тревогой и напряжением, и им обусловлено «депрессивное мироощущение», в основе которого лежат чувство тоски, тревоги, ощущение беспомощности, бессилия, бесперспективности, безрадостности. Именно «депрессивное мироощущение» в большой мере обусловливает поведение больных и их мысли, в том числе суицидные.

Соотношение и интенсивность гипотимического и тревожного компонентов определяют особенности депрессивного аффекта при различных депрессивных синдромах: почти «чистая» подавленность при анергической депрессии, напряженная тоска при классическом меланхолическом синдроме, подавленность с отчетливыми проявлениями тревоги при тревожно-депрессивном синдроме. О том, что при меланхолии аффективное напряжение достигает большой интенсивности, свидетельствует частота присутствия в структуре этого синдрома деперсонализации в виде anaesthesia dolorosa — болезненного бесчувствия, поскольку известно, что деперсонализация возникает как реакция на интенсивный психоген-

ный стресс, тревогу. Так, в относительно старых руководствах, например М.О. Гуревича (1949 г.) или В.А. Гиляровского (1954 г.), этому симптому придается большое значение при депрессии.

Таким образом, при эндогенной депрессии депрессивный аффект (депрессивное настроение) не является **первичным** расстройством. Имеется больше оснований рассматривать его как результат **вторичной** психологической реакции на те нарушения деятельности организма, которые вызваны биологическими механизмами патогенеза этого заболевания.

Традиционно выделяются три основных проявления эндогенной депрессии (триада Крепелина): 1). депрессивное настроение, 2) психическая и 3) двигательная заторможенность (в литературе ее часто обозначают как триада Ясперса, хотя сам Ясперс (1997) ссылается на Крепелина). Роль тревоги в формировании этих симптомов в известной мере помогает оценить диазепамовый тест (ДТ): реакция на внутривенное введение 30–40 мг диазепама. Поскольку психотропное действие бензодиазепиновых транквилизаторов исчерпывается только анксиолитическим эффектом, редукция определенной психопатологической симптоматики после введения диазепама указывает на то, что она была обусловлена тревогой. Следовательно, ДТ позволяет определить удельный вес тревоги в структуре депрессивного аффекта. Так, при анергической депрессии наступал сон или сильная сонливость, а депрессивное настроение не изменялось (депрессивный тип ДТ). При меланхолическом синдроме ДТ был также депрессивного типа: возникал сон, депрессивное настроение существенно не изменялось, а иногда гипотимия становилось более заметной за счет уменьшения аффективного напряжения. При тревожно-депрессивном синдроме тревога частично или полностью редуцировалась и обычно уменьшалась интенсивность собственно депрессивного аффекта (гипотимии). В этих случаях тип ДТ определялся как тревожный (при полном исчезновении тревоги) или промежуточный. То, что наряду с редукцией тревоги снижалась интенсивность собственно депрессивного аффекта, указывает на то, что в структуре депрессивного синдрома тревога и гипотимия не сосуществуют независимо, параллельно, а образуют единый взаимосвязанный комплекс. У депрессивных больных с нормальным ДМТ и полной редукцией всей депрессивной симп-

томатики после ДТ («эндогенная тревога с депрессивным настроением») в комплексе «гипотимия–тревога» доминирующую роль играет тревожный компонент.

Считалось, что наиболее частым и характерным психомоторным нарушением при эндогенной депрессии является **двигательная заторможенность**. Ее рассматривали как первое проявление снижения энергетического уровня, свойственного депрессии. Так, спонтанные жалобы на астению в дебюте депрессии отмечались у 75% из более чем 1300 больных. Нарастание астении, вялости по мере развития депрессивной фазы проявляется все более выраженной двигательной заторможенностью (Kraines, 1957). В старой психиатрической литературе описаны как типичные больные с глубокой заторможенностью, вплоть до депрессивного ступора. В большинстве случаев заторможенность не достигает полной обездвиженности и проявляется разной степенью замедления течения мыслей, речи и движений. Еще в пятидесятые годы такие пациенты составляли значительную часть госпитализированных депрессивных больных, однако за последние десятилетия стали чаще встречаться, во всяком случае в Европе, больные ажитированной депрессией. Причина этого недостаточно изучена. Интересно, что, по наблюдениям Е.Д. Соколовой (1984), депрессия у представителей коренного населения Чукотки протекает с выраженной моторной заторможенностью, мутизмом, приступами страха, отличаясь в этом отношении от депрессивных состояний у пришлого населения. Сходная картина наблюдается и у коренных жителей Нигерии (Binittie, 1975). Вероятно, снижение частоты случаев заторможенной депрессии связано с увеличением числа больных с тревожно-депрессивным и с резким уменьшением, во всяком случае в крупных городах России, количества больных с меланхолическим синдромом. Однако причина относительного уменьшения числа больных заторможенной депрессией и увеличения доли ажитированных депрессий не может быть объяснена одним лишь фактом учащения тревожно-депрессивных состояний, так как в двигательной сфере тревога может проявляться не только двигательным возбуждением, но и заторможенностью, «тревожным оцепенением». Иначе говоря, количество тревожных депрессий могло не измениться, но участились случаи их протекания с двигательным воз-

буждением. Начиная с самых ранних ступеней эволюционной лестницы животных организмов существует два способа реагировать на опасность: либо реакция «борьбы-бегства» по Кэннону, причем бегство является реакцией активного избегания, для которой необходима моторная активация, либо пассивное избегание (застывание, оцепенение, «реакция мертвого жука»). Laborit (1976) пытался объяснить реакции психомоторного возбуждения или заторможенности, возникающие в ответ на внешнюю угрозу, соотношением воздействий глюкокортикоидов на тормозную и АКТГ на активирующую системы. Современные данные связывают заторможенность, застывание с непосредственным действием КРФ. Так, введенный в мозг КРФ усиливает у животных поведенческие реакции на стрессоры, в том числе реакцию застывания (Koob et al, 1993).

То, что тревога играет определенную роль в генезе заторможенности у части больных эндогенной депрессией, подтверждают результаты ДТ: у больных с меланхолическим и тревожно-депрессивным синдромами наступало заметное уменьшение скованности. В некоторых случаях вслед за редукцией напряжения и тревоги значительно уменьшалась или полностью исчезала моторная заторможенность. При этом следует учитывать, что сам диазепам вызывает миорелаксацию и, следовательно, снижение двигательной активности.

Особенно ярко действие диазепама проявлялось у больных аффективным расстройством с «депрессивным ступором»: в течение 3–5 минут исчезали двигательная заторможенность и мутизм. Больные рассказывали, что испытывали крайне интенсивный безотчетный страх, ужас, мучительную тоску. Таким образом, несмотря на несомненный диагноз этих больных (чаще биполярное, реже рекуррентное депрессивное расстройство), ступор у них был по сути тревожным, а не депрессивным. Нам встретилась только одна больная с истинным депрессивным ступором.

Распространенное деление депрессий на заторможенную и ажитированную является недостаточным и в теоретическом, и в практическом отношении, поскольку у части заторможенных больных аффект является тревожно-депрессивным, а для правильного выбора терапии и прогноза синдромологическая квалификация, основанная на аффек-

тивной структуре синдрома, важнее, чем деление, учитывающее только моторный компонент депрессивного состояния. Часто рекомендуемая терапия больных заторможенной депрессией антидепрессантами с выраженным активирующим действием приводит к резкому обострению тревоги, возбуждению, обострению суицидальных тенденций, а иногда к возникновению аффективного бреда и деперсонализации. В отдельных случаях может развиться острый чувственный бред и онейроидное состояние. С одной стороны, эти факты подтверждают роль тревоги в генезе заторможенности у таких больных, с другой — указывают на необходимость их лечения антидепрессантами с сильным анксиолитическим эффектом или сочетанием антидепрессантов с анксиолитиками.

Таким образом, уменьшение двигательной активности при эндогенной депрессии может определяться двумя факторами: снижением мышечного тонуса, что является проявлением снижения общего витального тонуса, и тревожным оцепенением. Как указывалось ранее, тревожное оцепенение, возникающее под влиянием стресса у животных, усиливается в результате центрального введения КРФ, что является экспериментальным подтверждением роли тревоги (стресса) в его происхождении (Koob et al, 1993).

Психическая заторможенность. Темп мышления у больных депрессией замедлен, причем в зависимости от глубины депрессии это может быть легкое замедление течения мыслей и речи, иногда не замечаемое окружающими, а только лишь самим больным. Чаще всего такую легкую заторможенность улавливают у себя люди творческих профессий. При более тяжелых депрессиях психическая заторможенность и, соответственно, замедление речи выражены сильнее, вплоть до мутизма, который, однако, в настоящее время встречается крайне редко. Параллельно с этим отмечается нарушение концентрации, которая обусловлена снижением психического тонуса, а случаях тревожно-депрессивных состояний — дезорганизующим влиянием тревоги. На участие тревоги в формировании нарушений психических процессов при эндогенной депрессии указывают данные М.А. Смольниковой (1989): для депрессии характерно более дробное квантование информации, и такие же изменения отмечаются при тревоге, вызванной либо стрессорной ситуацией, либо фар-

макологическими препаратами. При мании нарушения мышления носят противоположный характер: поступающая информация квантуется более обобщенно, менее дифференцированно. Это, вероятно, приводит к ухудшению процесса фильтрации и к «сверхвключаемости» поступающей информации. Тогда можно предположить, что более дробное квантование информации при депрессии приводит к уменьшению ее притока в сознание, т. е. к закрытию (защите) от внешних событий и стимулов, в некоторых случаях даже психотравмирующих. Другое возможное объяснение нарушений мышления при депрессии следует из работ В.А. Деглина и соавторов: при депрессии снижается уровень активации (бодрствования) обоих полушарий мозга, причем в большей степени левого. В результате межполушарные отношения смещаются в пользу правого. Но при относительном доминировании правого полушария отмечается обеднение речи, упрощение ее структуры, конкретизация и снижение способности к логическому мышлению (Деглин В.Л., 1996). В сочетании с замедлением темпа мышления это определяет характер мышления больных с достаточно выраженной депрессией и может привести к определенной степени закрытости сознания от внешней информации.

В отношении закрытости по отношению к отрицательным событиям и информации имеющиеся данные крайне противоречивы. Это объясняется различиями в тяжести депрессии опрошенных больных и характером депрессивного синдрома. Больные с тревожно-депрессивным синдромом в большей степени реагируют на такие события в основном усилением тревоги, тревожных опасений. Для больных анергической депрессией субъективная тяжесть такой информации заключается в необходимости принимать решение, както реагировать на события, что для них мучительно. Больные с тяжелым «классическим» меланхолическим синдромом часто не реагируют или реагируют слабо на психотравмирующие события, даже такие, как болезнь или смерть близких. Иногда это объясняют их погруженностью в собственные переживания, хотя от самих больных в этот период невозможно получить надежного самоотчета и более вероятным представляется то, что восприятие и осознание поступающей информации заблокировано за счет присущих депрессии нарушений мышления.

Характерной особенностью депрессивной заторможенности является **инертность.** Для больного самым трудным является начать какую-нибудь деятельность, приступить к обдумыванию какой-либо задачи, особенно требующей решения. Это проявляется и в выполнении психологических тестов или других заданий: в процессе работы больные не только не истощаются и не замедляют ее темп, но даже несколько убыстряют его. С этим связано и то, что больные умеренной депрессией достаточно долго могут продолжать работать, если их работа рутинна, монотонна и не требует принятия решений в ее процессе.

Большинство больных депрессией жалуются на снижение памяти, что объективно подтверждается при психологическом обследовании с помощью различных тестов. Причина ухудшения памяти, по-видимому, лежит в снижении уровня психической активации (arousal), а следовательно, внимания и сосредоточенности. Это подтверждается тем, что при депрессии в большей степени нарушено запоминание и последующее воспроизведение информации, требующей сложной обработки и напряжения, по сравнению с информацией, не требующей значительных умственных усилий (Cohen et al, 1982). Последнее время нарушение когнитивных процессов и особенно памяти при депрессии связывают с атрофией гиппокампа, играющего большую роль в процессах научения у животных и памяти у человека. Атрофия пирамидальных нейронов и дендритов гиппокампа была обнаружена у животных в условиях интенсивного стресса и связана с действием глутамата и глюкокортикоидов (McEwen et al, 1992). У больных депрессией, подвергавшихся в детстве интенсивному стрессу, отмечено достоверное снижение (на 19%) левого гиппокампа, что связывают с действием кортизола (Bremner et al. 2000). Уменьшение размера гиппокампа наблюдается и у больных посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), хотя уровень кортизола в плазме у них снижен. Вероятно, значение имел перенесенный ранее стресс, следствием которого явилось ПТСР. По-видимому, атрофия гиппокампа обусловлена не только воздействием глюкокортикоидов, но и другими биохимическими факторами стресса, например возбуждающими аминами. Как бы то ни было, но нарушения памяти при депрессии частично обусловлены стрессом, т. е. тревожным компонентом патогенеза эндогенной депрессии.

Психомоторному возбуждению у больных ажитированной депрессией в психиатрической литературе уделяется значительно меньше внимания, поскольку его связывают непосредственно с тревогой, которая чаще проявляется возбуждением (по Кэннону, реакцией бегства (активного избегания) при угрозе).

Таким образом, нарушения психомоторной активности при депрессии непосредственно связано с биологическими патогенетическими механизмами этого психического расстройства и в этом отношении они являются первичными.

В какой степени отдельные проявления депрессии связаны непосредственно с биологическими механизмами ее патогенеза, а в какой являются психологической реакцией на эти проявления, существенно помогают выяснить **транскультуральные исследования.** Если какие-либо симптомы не встречаются в некоторых культурах или встречаются намного реже, то они связаны с культуральными традициями, т. е. с личностными особенностями больных, формируемыми данной культурой.

Еще до середины прошлого века важным признаком депрессии считались депрессивные идеи: виновности (греховности), малоценности, а также ущерба и ипохондрические. В литературе они часто обозначались как «бред самообвинения». Некоторые психиатры считали его обязательным проявлением эндогенной депрессии. Действительно, в прошлом идеи виновности и малоценности встречались у подавляющего количества больных эндогенной депрессией. Ими часто объясняли суицидные попытки. Еще относительно недавно Вайтбрехт (Weitbrecht, 1967) полагал, что существует «первичное чувство вины». В настоящее время идеи виновности встречаются значительно реже, и в этой связи возникает ряд вопросов:

1) насколько они связаны с личностью больного и с культуральным фактором;

2) каким образом они связаны с эндогенной депрессией и, в частности, с депрессивным аффектом?

За последние десятилетия у больных депрессией значительно уменьшилась частота идей виновности и их интенсивность. Если раньше эти идеи часто имели глобальный, преимущественно религиозный, характер: «я предался дьяволу, я совершил святотатство, я хуже Иуды, я предал родину» и

т. п., то теперь их фабула изменилась и стала более обыденной: «мало уделял внимания семье, работе, обманывал близких, халтурил на работе и незаслуженно получал зарплату, симулировал и занимал чужое место в больнице и др.». Кроме того, чаще стали встречаться ипохондрические идеи. Существуют две не противоречащие друг другу причины изменения частоты и фабулы депрессивных идей. Эти изменения могут быть обусловлены тем, что вследствие появления антидепрессивной терапии депрессии стали протекать легче и, следовательно, уменьшилась тяжесть идей виновности. Другая причина заключается в культуральных сдвигах, произошедших в мире за последний век. Последнее предположение подкрепляется данными транскультуральных исследований. Так, в Индонезии у больных депрессией идеи виновности почти не встречаются среди коренного населения (Kraepelin, 1921), они редки в Египте (Okasha, 1980), а в Нигерии практически отсутствуют (Binittie, 1975). Интересным является исследование характера депрессивных идей у ассимилированных в западную культуру выходцев из Африки, проживающих в США и Канаде, у которых депрессия протекает с идеями виновности так же часто, как и у белого населения, хотя в странах Африки они встречаются редко. Из этого делается вывод, что возникновение идей виновности в значительной мере связано с влиянием греко-иудейско-христианской культуры, с ее представлениями о грехе и об индивидуальной ответственности (Lehmann, 1959) и соответственно о наказании и искуплении. (Следует отметить, что в иудейской трактовке неповиновения Адама и Евы Бог наказывает только их, не перенося их вину на потомство, в то время как в христианской теологии эта история о неповиновении объявлена «первородным грехом», которым было запятнано все человечество.) Характерны фабулы депрессивных идей виновности: они или неправдоподобно громадны, или на удивление незначительны. Так, одна из больных утверждала, что ее надо посадить в тюрьму, так как 40 лет тому назад, послав телеграмму, она не полностью отдала сдачу хозяину и на эти деньги купила себе порцию мороженого. Другой больной требовал для себя расстрела за то, что он, «будучи симулянтом», получал бесплатно питание в больнице. Этот же больной во время проведения диазепамового теста, в результате чего снизилась интенсивность тревоги, пос-

ле длительной беседы, во время которой врач спрашивал, зачем он наговаривает на себя, и приводил доказательства наличия заболевания, неожиданно сказал: «ведь если покаешься — меньше спросу!», т. е. не накажут. Таким образом, создается впечатление, что в формировании идей виновности существенную роль играет тревога, страх наказания. Больной испытывает мучительные переживания тоски, тревоги, ощущение бессилия, обреченности и в рамках культуральных представлений воспринимает это как наказание судьбы или высшей силы (Бога).

На содержание депрессивных идей оказывает влияние профессия больного. Так, у профессиональных спортсменов чаще возникают ипохондрические идеи, поскольку именно с физическим состоянием связано их социальное положение и благополучие. Интересно, что у многих сотрудников КГБ сталинского периода, уволенных из органов после «разоблачения культа личности» за «нарушения законности», идеи виновности не возникали, хотя реальных оснований для них было более чем достаточно.

Причину депрессивного настроения и других симптомов депрессии, включая депрессивные идеи, некоторые исследователи видели в первичном нарушении когнитивных процессов. Так, Beck (1967) описал «когнитивную триаду»: отрицательное отношение к своей жизни, отрицательное отношение к самому себе и негативная оценка будущего. Он считал, что эта триада лежит в основе эмоциональных, мотивационных и поведенческих изменений при депрессии. Однако приведенные выше описания идей виновности в большей степени свидетельствует о первичной роли аффекта, причем в очень большой степени — тревоги.

Убедительным доказательством значительной роли тревоги в формировании идей виновности являются данные об уменьшении интенсивности идей виновности под воздействием анксиолитиков. В работе В.А. Точилова и В.Д. Широкова (1979) в процессе проведения диазепамового теста больным эндогенной депрессией количественно учитывалась исходная выраженность и редукция отдельных симптомов. Полученные данные подвергались обработке факторным анализом. Исходно депрессивные идеи с большой факторной нагрузкой оказались в одном факторе вместе с депрессивным настроением и тревогой. После введения анксиолитика диазепама,

естественно, произошла редукция тревоги, однако вместе с ней уменьшилась выраженность депрессивного настроения и депрессивных идей. Показатели редукции этих трех признаков с большими факторными нагрузками вошли в первый фактор, имеющий большой факторный вес. Важно отметить, что в исходной симптоматике и в процессе ее редукции депрессивные идеи были равно связаны как с тревогой, так и с депрессивным настроением, т. е. с комплексом «тревога–гипотимия».

Проведение клинико-семантического анализа лексики больных депрессией показал роль тревоги в формировании депрессивных идей. При идеях малоценности значение «угрозы», т. е. тревоги, было меньшим, чем при идеях виновности и ипохондрических (Глухарева, 2000).

Изменение интенсивности тревоги в структуре депрессивного синдрома влечет за собой изменение характера депрессивных идей. Это особенно четко проявлялось в тех случаях, когда неправильное лечение приводило к обострению тревоги. Вначале больной высказывал типичные идеи виновности: не заботился о семье, делал ошибки на работе и т. п. По мере усиления тревоги он стал утверждать, что его ошибки на работе принесли громадный вред государству, что они граничат с вредительством. Далее появились мысли, что его должны арестовать, при дальнейшем нарастании тревоги, вплоть до раптуса, высказывания о своей виновности уходят на задний план и на первом месте становится страх расстрела, пыток, уничтожения семьи. Таким образом, типичные идеи виновности сменяются острым персекуторным бредом. Элементы идей преследования наблюдаются у больных с тяжелым тревожно-депрессивным синдромом, особенно при инволюционной меланхолии.

Наоборот, при анергической депрессии встречаются идеи малоценности без выраженной тенденции к самообвинению, когда больной считает себя хуже, никчемнее, беспомощнее окружающих. Такую трансформацию депрессивных идей мы наблюдали у некоторых больных при профилактической терапии солями лития: стереотипно протекающие до лечения депрессивные фазы постепенно становятся менее интенсивными и идеи виновности сменяются мыслями о собственной малоценности. Иногда они приобретают характер своеобразной зависти: «я ни на что не

годен, я завидую всем, даже калекам, — они живут нормальной жизнью».

Таким образом, в основе депрессивных идей лежит аффективный комплекс «гипотимия–тревога». Гипотимия — снижение витального тонуса — порождает ощущение неблагополучия, собственной неполноценности, неспособности справляться с жизненными задачами, тревога привносит ощущение надвигающейся угрозы. В зависимости от интенсивности и соотношения этих компонентов и от особенностей личности больного, а именно культуры, к которой он принадлежит, профессии, возраста и др., могут возникнуть депрессивные идеи малоценности, виновности, ущерба, ипохондрические. Эти идеи являются подсознательной психологической реакцией на болезненные переживания, поиском их причины. В случае формирования идей виновности мучительные болезненные переживания подсознательно воспринимаются как наказание и идеи виновности продуцируются как своеобразное покаяние, признание вины, но при этом, опять же подсознательно, предъявляются либо заведомо неправдоподобно тяжелые, либо ничтожные «грехи» и проступки (подсознательное стремление «откупиться»). Неужели у 60-летней женщины в жизни не было более серьезных проступков, чем кража в молодости гривенника на мороженое? Сходное по направленности поведение нередко возникает у психически здоровых людей. Так, совершив неблаговидный или сомнительный поступок, человек начинает рассказывать о нем окружающим, публично винит себя, но, по сути, демонстративным покаянием он снимает с себя ответственность за оценку своего поступка, перелагая его на окружающих и даже вызывая у них сочувствие своей «совестливостью». Это напоминает поведение разбойника на лобном месте в старину. Он убивал, грабил, насиловал, но, взойдя на помост, кланялся на все четыре стороны и просил прощения у «народа православного», и многие сочувствовали ему и даже проливали слезы. Чувство ответственности, необходимость самому принимать решения и отвечать за них перед самим собой, перед своей совестью являются тяжелым бременем и расплатой за свободу выбора. Человек, реально осознавший свою вину, переживает ее внутри себя, что более тяжело. Церковная исповедь облегчает эту тяжесть.

Резюмируя все сказанное, следует рассматривать депрессивные идеи не как облигатный, а как факультативный симптом эндогенной депрессии, не связанный напрямую с ее патогенетическими механизмами.

То же относится к суицидным тенденциям. Суицидные мысли — или, по крайней мере, нежелание жить — возникают у многих, если не у большинства, больных депрессией, хотя их частоту трудно оценить, так как больные часто скрывают их. Данные о частоте суицидных попыток также недостаточно достоверны. Более точны показатели завершенных суицидов. Так, Sainsbury (1980), суммируя литературные данные, приводит следующие цифры: суициды составляют приблизительно 15% смертей больных депрессией, а 77% завершенных суицидов у психически больных приходилось на эндогенную депрессию. Старые авторы рассматривали суицидные тенденции как облигатный симптом депрессии и часто причиной суицидов считали идеи греховности, хотя специально проведенное исследование, включавшее 289 больных депрессией, не обнаружило связи между депрессивными идеями и суицидными попытками (Grunebaum et al, 2001).

О том, что суицидные мысли и попытки у больных эндогенной депрессией являются психологической реакцией на болезнь, а не непосредственным проявлением самой болезни, свидетельствуют те же аргументы, которые использовались в отношении депрессивных идей, хотя они в большей степени относятся к суицидным действиям, чем к мыслям. Эти аргументы включают данные об отсутствии или большой редкости суицидов у больных депрессией среди коренного населения Индонезии и некоторых районов Африки (Kraepelin, 1921; Binittie, 1975; Okasha, 1980). О влиянии культуральных факторов свидетельствуют данные о меньшей частоте суицидов среди католиков по сравнению с протестантами и особенно с атеистами, так как католицизм рассматривает суицид как смертный, т. е. неискупимый, грех, а у протестантов нет понятия смертного греха. Однако религия накладывает запрет на совершение суицида, а не на суицидные мысли. Антисуицидальный барьер, помимо религиозных запретов, образуют чувство долга, ответственности перед семьей, обществом, делом, а также страх неизвестности, боли и др. Однако все эти факторы также накладывают запрет на поступок, а не на мысли. Больше информации дает опрос

больных после незавершенной суицидной попытки. Больные объясняют свой поступок чувством безнадежности, безрадостности, тревоги, тоски, но главное — невозможностью справляться с рутинными жизненными задачами, разрастающимися в неразрешимые проблемы из-за ощущения бессилия, бесперспективности, собственной непригодности к жизни. Больные утверждают, что они **не столько хотели умереть, сколько не хотели жить**. Некоторые из них говорят, что если бы можно было забыться, надолго уснуть, уйти от всех проблем, они не пытались бы покончить с собой. Смерть таким больным нередко представляется как долгий беспробудный сон. Часто стремлением избавиться от тяжелых проблем и неприятностей мотивируются суицидные мысли или просто нежелание жить у психически здоровых людей. В некоторых случаях, при очень тяжелых депрессиях, к суициду приводит невыносимая тоска, тревога, страх перед жизнью, но и здесь доминирующим является стремление уйти от страданий. Тревога играет большую роль в формировании суицидных мыслей и в еще большей степени суицидных действий, что отмечают ряд авторов, например Poldinger (1972).

Таким образом, суицидные тенденции являются не первичным проявлением депрессии, а реакцией личности на неспособность справиться с жизненными проблемами, на ощущение бессилия, беспомощности, безнадежности, тревоги, подавленности, т. е. на то, что формирует «депрессивное мироощущение».

У больных аффективным расстройством часто встречаются симптомы, характерные для пограничных состояний, которые согласно МКБ-10 относятся к невротическим, связанным со стрессом, расстройствам (F4) и расстройствам зрелой личности (F6). Это фобии, обсессии, проявления истерии, а также панические атаки, которые обычно предшествуют приступам эндогенной депрессии. Последнее время модным стало понятие коморбидности, и множество статей посвящено коморбидности аффективных и тревожных расстройств. По данным разных авторов, частота сочетания депрессии и тревожных расстройств составляет от 19 до 91%. Такой разброс обусловлен различиями применяемых диагностических критериев и нечеткостью самого понятия. Термин «коморбидность» всего лишь констатирует одновременное присутствие двух или нескольких психических расстройств или синдро-

мов, ничего не говоря об их внутренней связи. Возможны различные варианты их сочетания: тревожное расстройство предшествует депрессии; проявления тревоги, фобии, навязчивости, панические атаки сочетаются с депрессивной симптоматикой; тревога входит в структуру депрессивного синдрома. В последнем случае нельзя говорить о коморбидности, поскольку тревога обусловлена самими механизмами патогенеза эндогенной депрессии, т. е. является проявлением единого заболевания. Напротив, у больных с выраженными чертами тревожности в преморбиде (тревожно-мнительная личность по старой традиционной классификации) эти черты могут заостриться во время неглубокой депрессии, и состояние больных иногда расценивается как среднетяжелая или даже тяжелая тревожная депрессия. Однако клиническая картина в этих случаях имеет ряд характерных отличий.

1. Как правило, имеется извращенный суточный ритм: к вечеру состояние больных представляется более тяжелым, они предъявляют больше жалоб, увеличивается беспокойство, ажитация.
2. По мере нарастания собственно депрессивной симптоматики поведенческие проявления тревоги и интенсивность жалоб уменьшаются.
3. Эти больные хорошо реагируют на лечение умеренными дозами ингибиторов МАО, хотя их применение в случаях тревожной депрессии обычно приводит к усилению тревоги.
4. После купирования депрессивного состояния свойственная им в преморбиде тревожность остается на прежнем уровне, а иногда, особенно после повторных депрессивных фаз, нарастает.
5. При возникновении гипомании тревога исчезает. Та же закономерность отмечается и в отношении фобий и обсессий, в основе которых лежит тревога невротического уровня, а также истерических проявлений.

У значительной части больных эти симптомы отмечались до возникновения депрессии, у некоторых их ранее не было, но при подробном расспросе часто удается выяснить, что во время астенизирующих соматических заболеваний, при сильном переутомлении, после значительного эмоционального стресса появлялись подобные, обычно сглаженные, нарушения (Нуллер, Михаленко, 1988). Перечисленные симп-

томы возникали при неглубокой депрессии, часто циклотимного уровня. Кажущаяся инверсия суточных колебаний депрессивной симптоматики объясняется тем, что к вечеру депрессия менее выражена, а обострение тревожных и других нарушений невротического уровня создает ложное впечатление утяжеления психического состояния. То, что эти больные хорошо поддавались терапии ИМАО, указывает на то, что представленная в клинической картине тревога обусловлена не патогенетическими механизмами эндогенной депрессии, а является обострением преморбидных черт личности.

Характерными признаками эндогенной депрессии являются суточные колебания настроения, изменение болевой чувствительности и соматические проявления, по-видимому, непосредственно связанные с патогенетическими механизмами этого заболевания. К ним относятся нарушения сна, снижение аппетита, потеря массы тела.

Суточным колебаниям настроения придается большое значение при разграничении психогенной и эндогенной депрессии. Вероятно, резкое усиление депрессивной симптоматики, в первую очередь тоски, в утренние часы, сразу после пробуждения, связано с суточным ритмом секреции кортизола. Мы выделяем два варианта утреннего ухудшения: при первом больной еще сквозь сон ощущает тяжесть на душе, подавленность, тоску. Во втором случае в первые минуты после пробуждения нет ощущения тоски, но как только больной встает и начинает что-нибудь делать или просто о чем-либо думать, «накатывается» тоска, т. е. утром отмечается кратковременное «светлое окно». Первый вариант характерен для более глубокой депрессии, чаще протекающей с меланхолическим синдромом, второй — для тревожно-депрессивных состояний, как правило, менее тяжелых.

Болевому синдрому у больных эндогенной депрессией посвящено большое число работ. В значительной части они касаются болей в спине, которые считались характерными для депрессии. Исследований непосредственно болевой чувствительности относительно мало и их данные противоречивы, что, вероятно, обусловлено различием применяемых методик, а в ряде случаев — недостаточной гомогенностью групп больных. Оценка порогов болевой чувствительности методом электроодонтометрии является точной и позволяет получать количественные показатели в мкА. С помощью этой

методики изучали болевые пороги (порог ощущения и порог боли) у больных эндогенной депрессией и у психически здоровых людей. У больных депрессией оба порога были приблизительно на 1/3 ниже, чем у здоровых ($P < 0{,}001$), что указывает на значительно повышенную болевую чувствительность (Мороз и др., 1990). Отрицательная корреляция между тревогой и болевыми порогами была установлена в работе Ward и коллег (1982), что указывает на вероятность участия компонента тревоги в возникновении гипальгезии у больных эндогенной депрессией.

Нарушения сна при эндогенной депрессии прежде всего характеризуются ранними пробуждениями, сокращением общей продолжительности сна, а также уменьшением продолжительности медленного сна и увеличением продолжительности и плотности периодов REM сна. Последние нарушения структуры сна характерны и для тревожных расстройств (Papadimitriou et al, 1988). Таким образом, нарушения сна у больных эндогенной депрессией в значительной степени обусловлены тревожным компонентом патогенеза этого заболевания.

К характерным соматическим (вегетативным) нарушениям при эндогенной депрессии относят снижение аппетита, вплоть до полного отказа от пищи, и уменьшение массы тела. Раньше уменьшение веса напрямую связывали с недостаточным питанием из-за потери аппетита, однако масса тела уменьшается у больных депрессией и при нормальном пищевом рационе. Это объясняется действием кортизола, усиливающим катаболизм белков и липолиз. В опытах на животных было показано, что введение КРФ вызывает ряд нарушений, характерных для депрессии, в том числе снижение аппетита, а также уменьшение сексуальной активности, расстройство сна и др. (Nemeroff, 1988). Повышенное содержание глюкокортикоидов приводит к снижению аппетита и уменьшению веса (см. обзор McEwen et al, 1992). Поскольку увеличение секреции КРФ и глюкокортикоидов является эндокринными проявлениями реакции стресса, а для депрессии характерно повышение секреция этих гормонов, снижение аппетита у больных депрессией можно связать со стрессом, т. е. с тревожным компонентом патогенеза депрессии.

Особую категорию составляют больные сезонными (зимними) депрессиями, протекающими с атипичными сомати-

ческими симптомами (Rodin, Thompson, 1997). В отличие от больных типичной депрессией у них отмечается повышенная сонливость, повышенный аппетит, влечение к углеводной пище, прирост массы тела, резкое снижение активности во второй половине дня, повышенная утомляемость. Зимняя сезонная депрессия чаще встречается в регионах, расположенных в высоких географических широтах, где зимой мала продолжительность фотопериода (Booker, Hellekson, 1992). Это совпадает с данными о том, что годовая ритмичность особенно отчетливо проявляется у животных, населяющих умеренные и полярные зоны, где в течение года наблюдаются самые большие изменения фотопериода, а длина дня является самым надежным из всех параметров среды, контролирующих сезонную активность (Гвиннер, 1984). Роль света подтверждается и тем, что больные сезонной депрессией положительно реагируют на светотерапию, причем предикторами хорошего эффекта в наибольшей степени являются повышенная сонливость и влечение к углеводной пище. Эти же два симптома, особенно гиперсомния, возникшие на ранних этапах заболевания, указывают на вероятность его стойкого сезонного течения (Sakamoto et al, 1995). Столь существенные различия ставят вопрос о том, в какой степени атипичная сезонная депрессия, наряду с типичной депрессией, может быть отнесена к одной и той же нозологической форме — к аффективным расстройствам? Доказательством тесной связи этих видов депрессии служат следующие факты: за период катамнестического наблюдения (5–8 лет) 124 больных сезонной депрессией только в 38% случаев сохранилось сезонное течение, а в 26% повторные депрессивные фазы утратили сезонность и, таким образом, приобрели «типичный» характер (Thompson et al, 1995). В другом исследовании (Sakamoto et al, 1995) за период более чем 10-летнего наблюдения 41 больного сезонной депрессией у 17 было отмечено изменение сезонности и лишь у девяти сезонность сохранилась. Была отмечена и противоположная динамика: у восьми больных аффективное расстройство начиналось как несезонное, но в дальнейшем установился сезонный ритм. Эти данные указывают на то, что у одних и тех же больных сезонный ритм может сменяться несезонным и наоборот. О единой этиологии обеих форм аффективного расстройства также свидетельствует одинаковый характер наследствен-

ной отягощенности при сезонном и несезонном аффективных расстройствах (Allen et al, 1993). Кроме того, и при сезонной зимней депрессии имеется дефицит серотонина: по сравнению со здоровым контролем у больных сезонной зимней депрессией обнаружена повышенная секреция кортизола и пролактина на введение агониста серотонина — м-хлорфенилпиперазина, что свидетельствует об исходно низком уровне этого медиатора. У этих же больных летом или после успешной терапии депрессии реакция кортизола на введение м-хлорфенилпиперазина нормализуется (Garcia-Borreguero et al, 1995).

Как указывалось выше, основное отличие зимней сезонной депрессии от несезонной заключается в том, что она возникает при сокращении продолжительности светового дня (и положительно реагирует на светотерапию), при ней повышается аппетит, возникает влечение к богатой углеводами пище, нарастает масса тела, уменьшается энергия, появляется сонливость, вялость. Интересно, что все эти признаки наблюдаются у зимоспящих животных в преддверье спячки: у них происходит накопление жировых запасов (т. е. увеличение массы тела), для чего необходимо большее поглощение пищи, особенно богатой углеводами. Накоплению жира на зиму также способствует снижение продукции глюкокортикоидов (Колпаков и др., 1974). Постепенно нарастают вялость и сонливость, переходящие в полное оцепенение. Спячка наступает зимой, в период уменьшения светлого периода дня. Таким образом, все те **признаки, которые делают депрессию атипичной, являются типичными проявлениями зимней спячки**.

Приведенные выше данные катамнеза больных сезонной депрессией свидетельствуют о том, что сезонная депрессия, наряду с «типичной» несезонной, является формой аффективного расстройства. Между такими ведущими признаками «типичной» депрессии, как психическая и двигательная заторможенность, и снижением моторной активности, вплоть до полной обездвиженности, при гибернации также можно провести аналогию. Однако кроме черт сходства в проявлениях зимней спячки и некоторых форм депрессии между ними существуют кардинальные различия: ведущие признаки эндогенной депрессии, такие как напряжение, тревога, бессонница, отсутствуют при естественной гибернации. Так

же отличается характер секреции кортизола: у животных в период зимней спячки секреция кортизола резко понижена, а секреция АКТГ — практически отсутствует (Колпаков и др., 1974), напротив, у больных эндогенной депрессией секреция кортизола значительно повышена.

Принципиальное различие между естественной гибернацией и депрессией заключается в том, что депрессия у человека является патологическим состоянием, а зимняя спячка у некоторых видов животных — генетически запрограммированной в процессе эволюции нормальной приспособительной формой существования, а окологодичные ритмы являются врожденными (Гвиннер, 1984*а*). Зимняя и летняя спячка позволяет животному пережить неблагоприятный период года, во время которого оно было бы лишено пищи (зима) или воды в засушливых областях (лето). В зимнюю спячку впадают многие виды животных, что позволяет им избежать чрезмерных энергетических затрат в неблагоприятных условиях. У некоторых видов (например, бурый и черный медведи) наступает частичная спячка: температура тела может упасть с 38 до 30°С. При истинной зимней спячке у мелких грызунов и насекомоядных температура может снизиться с 32–41°С до 3 и даже до 1°С, частота сердечных сокращений уменьшиться со 100–113 до 42–20 в минуту, и даже еще меньше, частота дыхания — со 100–200 в минуту до 1–4. То, что это состояние не является полным прекращением жизнедеятельности, как в анабиозе некоторых низших организмов, подтверждается уменьшением массы тела за период спячки: у сурка на 9,1%, у ежа на 31,1%, у летучей мыши на 33,5% (Шмидт, 1955) Потеря массы тела происходит за счет расхода жировых запасов. Из этого следует, что обменные процессы сохраняются, хотя и на очень низком уровне. Таким образом, во время зимней спячки резко понижен уровень жизнедеятельности, что позволяет уменьшить величину энергетических затрат, т. е. имеет место **снижение витального тонуса.**

Перед пробуждением происходит быстрая активация организма, ярким примером чего служит реакция «разогревания» у летучих мышей, при которой быстро повышается температура тела, увеличивается частота дыхания и сокращений сердца. Перед началом пробуждения продукция кортизола у зимоспящих животных повышается на 150%, а

электронная микроскопия пучковой зоны коры надпочечников выявляет изменения, сходные с наблюдаемыми у стрессированных животных (Колпаков и др., 1974). Таким образом, в период зимней спячки наступает крайне резкое снижение витального тонуса, а при пробуждении происходит быстрая активация организма, сходная с реакцией стресса. Поскольку зимняя спячка не свойственна виду Homo sapiens, в ответ на падение витального тонуса у человека сразу же возникает компенсаторная противореакция — реакция стресса. Эти две реакции, разведенные во времени при зимней спячке, при депрессии сосуществуют, образуя систему положительной обратной связи («порочного круга»): чрезмерное снижение активности (жизненного тонуса) влечет за собой компенсаторную реакцию стресса, тревоги, а на чрезмерный уровень тревоги (ее биологических механизмов) организм реагирует снижением степени активации и т. д.

Сходство отдельных компонентов эндогенной депрессии и зимней спячки не является случайным: организмы животных, в том числе организм человека, для образования новых адаптивных реакций используют уже сформировавшиеся в процессе эволюции механизмы, которые в далеком прошлом могли предназначаться для решения иных задач и которые поэтому могут присутствовать у разнообразных групп живых существ. К ним относится способность организмов варьировать в определенных, часто широких, границах уровень активности в зависимости от требований, предъявляемых внешней средой. Так, сезонный цикл накопления жировых резервов характерен не только для зимоспящих, но и для других видов млекопитающих. У части людей, проживающих в северных районах, особенно в Заполярье, в зимние месяцы наступает снижение активности, работоспособности, усиливается сонливость, то, что в несколько более явных формах, обозначается как субклиническая зимняя депрессия (Booker, Hellekson, 1992).

Как указывалось в главе 2, формулируя теорию регистров, Крепелин (Kraepelin, 1920) полагал, что в зависимости от глубины поражения мозга включаются преформированные механизмы, вызывающие типовые психические нарушения определенного уровня (регистры). С его точки зрения, эти реакции отражают эволюционно более ранние процессы, не свойственные нормально функционирующему мозгу, и со-

ответственно оказываются патологическими. Однако согласно современным представлениям следует предположить, что эти реакции, сформировавшиеся и сохранившиеся в процессе эволюции, несут по смыслу адаптивные функции, но в случае их чрезмерной интенсивности они сами становятся патологическими и приводят к психическим нарушениям. Примером этого являются механизмы патогенеза эндогенной депрессии: если по какой-либо причине, возможно генетически обусловленному дефекту систем, регулирующих активность организма, наступает чрезмерное снижение процессов жизнедеятельности, достигающее степени, несовместимой с нормальным функционированием организма, включается «аварийная» компенсаторная реакция, направленная на преодоление наступивших нарушений, т. е. реакция стресса. Более частым, по-видимому, является обратный порядок включения этих механизмов: в ответ на чрезмерную по длительности и силе тревогу, т. е. реакцию стресса, включаются механизмы, снижающие активность процессов жизнедеятельности. Если бы компенсаторные реакции в первом случае полностью восстановили нормальный уровень активности, а во втором — купировали бы или снизили бы проявления тревоги (стресса) до приемлемого уровня, то патологическое состояние, т. е. болезнь, не возникло бы. В тех же случаях, когда компенсаторной реакции не удается нормализовать вызвавшие ее нарушения, она достигает крайне высокой степени интенсивности и сама грозит серьезным нарушением гомеостаза. Для противодействия этой вторичной реакции происходит активация противоположно направленного процесса, т. е. того процесса, превышение которым допустимых границ вызвало чрезмерный ответ. В результате устанавливается система положительной обратной связи («порочный круг»), о котором упоминалось выше, между снижением витального тонуса (гипотимией) и стрессом (тревогой). Именно взаимодействие этих двух процессов и лежит в основе патогенеза эндогенной депрессии и образует «депрессивный регистр».

Очевидно, включение регистра зависит от двух факторов: от интенсивности, давления процесса, грозящего нарушить гомеостаз (стресса), и от порога реагирования на это давление механизмов, запускающих компенсаторную реакцию. В отношении давления хронического стресса нами были по-

лучены данные, подтверждающие его значение: 340 больных эндогенной депрессией, надежность диагноза которых была подкреплена длительным катамнезом (от 10 до 20 лет), были разделены на две группы: с выявленной наследственной отягощенностью и без нее. Поскольку известно, что наследственная отягощенность психическими заболеваниями значительно повышает вероятность возникновения аффективного расстройства, можно ожидать, что факторы, не имеющие отношения к возникновению этого психического расстройства, равномерно распределятся между двумя группами. Если же они в какой-то мере способствуют аффективному психозу — их будет больше в группе больных без наследственной отягощенности. (Если, не имея наследственной предрасположенности, они все же заболели, то этому должны были способствовать какие-то иные причины. Мы обозначили эти причины как «факторы, повышающие вероятность возникновения аффективного расстройства»). В группе 340 больных с наследственной отягощенностью длительный и тяжелый эмоциональный стресс (психотравмирующие события) встречался у 6,4%, а в группе наследственно неотягощенных больных — у 13,7% ($P < 0{,}05$), т. е. длительный психический стресс является фактором, повышающим вероятность возникновения депрессивного расстройства. То же относится к выраженным чертам тревожности в преморбиде (тревожно-мнительный характер): он встречался у 14,4% больных с наследственной отягощенностью и у 24% больных, не имевших патологической наследственности ($P < 0{,}05$) Таким образом, тревожно-мнительный характер является фактором, повышающим вероятность аффективного расстройства. (Нуллер, Михаленко, 1989). Это может быть объяснено тем, что люди с тревожным характером реагируют на незначительные события, которые ими воспринимаются как психотравмирующие, т. е. являются стрессорами, соответственно они испытывают частое давление стресса.

В этом же исследовании в группе больных с наследственной отягощенностью малярия в анамнезе встречалась в 10,8% случаев, а при отсутствии патологической наследственности — в 21,9% ($P < 0{,}01$). Если исходить из той же логики, то следует заключить, что малярия в анамнезе повышает вероятность возникновения аффективного расстройства. Однако это нельзя связать с непосредственным давлением стресса,

поскольку подавляющее большинство больных перенесли малярию в детстве или молодости. (Исследование проводилось в 60–70-х годах, когда малярия в Европейской части СССР почти не встречалась, а ее наибольшая распространенность приходилась на довоенные годы, особенно первые послереволюционные). Этому возможны два гипотетических объяснения: поскольку малярийный плазмодий обладает нейротропностью, он вызывает органическое поражение мозга, что затрудняет его нормальное функционирование и при нагрузках приводит к перенапряжению, т. е. хроническому стрессу. Другое возможное объяснение заключается в том, что малярия, вызывая повторные гипертермические реакции, т. е. интенсивный соматогенный стресс, истощает компенсаторные резервы системы гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников, делая ее менее устойчивой к стрессорам (Нуллер, Михаленко, 1989). Это подтверждается данными о том, что интенсивный и достаточно длительный стресс приводит к атрофии нейронов гиппокампа, вследствие чего снижается устойчивость мозга к стрессорам. Учитывая относительно недавние наблюдения, приводимые ниже, второе объяснение представляется более правдоподобным.

За последние годы появились новые данные о факторах, связанных с возникновением депрессии, но отделенных от ее начала многолетним интервалом. Было показано, что тяжелые психотравмирующие события в раннем детстве (жестокое обращение, сексуальное насилие, потеря родителей и т. п.) способствуют возникновению аффективного расстройства в зрелом возрасте (Brown, Moran 1994; Kendler et al, 1992; и др.). Сходные наблюдения получены и в отношении животных: было показано, что стресс в ранние периоды жизни (изоляция от матери) влияет на дальнейшее поведение обезьян, напоминающее депрессию у человека, и оставляет длительные изменения в функционировании систем, участвующих в формировании реакции стресса. Так, у приматов, перенесших ранний стресс, обнаруживается длительно существующая гиперактивность КРФ-секретирующих нейронов (Arborelius et al, 1999). Следствием перенесенного в раннем возрасте стресса является повышение чувствительности гипоталамических и экстрагипоталамических КРФ-секретирующих нейронов на стрессоры, т. е. стресс, перенесенный в раннем возрасте, повышает чувствительность

центральных систем КРФ к последующим стрессорным событиям. Поскольку роль КРФ в патогенезе депрессии отчетливо показана в ряде исследований, становится понятной предрасположенность к депрессии у людей, перенесших тяжелые психотравмы в детстве (Nemeroff, 1988; Arbolerius, 1999; Heim, Owens, 2001 и др.). Имеются данные о том, что у людей, перенесших психотравмы в раннем возрасте, депрессия возникает раньше.

Другая серия работ (McEwen et al, 1992; Bremner et al, 2000; Vithilingam et al, 2002; и др.) была посвящена исследованию связи стресса, особенно перенесенного в раннем детстве, с атрофией гиппокампа и со снижением устойчивости к стрессорам. Было показано, что величина левой доли гиппокампа у больных депрессией на 19% меньше, чем в контроле (Bremner et al., 2000).Уменьшение размеров гиппокампа было обнаружено у больных ПТСР, тревожными расстройствами и у людей, подвергавшихся насилию, особенно сексуальному, в раннем детстве. У 87 больных раком, болезненно переживающих свое заболевание, т. е. находящихся в состоянии длительного (более 3 лет) стресса, но не выявляющих симптоматики ПТСР, обнаружено уменьшение левого гиппокампа на 5% (Nakomo et al, 2002). Уменьшение объема гиппокампа было установлено у различных видов животных (человекообразные и нечеловекообразные обезьяны, крысы и др.), подвергавшихся воздействию стресса в неонатальном периоде, в частности сепарации от матери. Атрофия дендритов пирамидальных нейронов гиппокампа вызывается хроническим психическим стрессом и глюкокортикоидами, а также возбуждающим амином глутаматом (см. McEwen et al, 1992). Гиппокамп тормозит активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в ответ на стресс (Jacobson, Sapolsky, 1991), и его повреждение приводит к большей уязвимости к стрессорным воздействиям. Это делает понятной повышенную вероятность заболевания депрессией и тревожными расстройствами больных, перенесших в раннем детстве тяжелый стресс. Методом МРТ оценивали величину гиппокампа у 21 женщины с монополярной депрессией, которые стали в препубертатном периоде жертвами физического или сексуального насилия, у 11 больных монополярной депрессией без истории насилия в детстве и у 14 психически здоровых женщин. В первой группе

объем левого гиппокампа был на 18% меньше, чем в контроле и во второй депрессивной группе (Vithilingam et al, 2002). Таким образом, атрофия гиппокампа была связана не столько с текущей депрессией, сколько с перенесенным в детстве стрессом. Уменьшение величины гиппокампа было обнаружено у больных с резистентными к терапии депрессиями (см. Vithilingum et al. 2002). Приведенные данные согласуются с результатами исследованиями роли КРФ в повышении чувствительности к стрессорам, так как повышенный уровень КРФ может оказывать прямое токсическое воздействие на нейроны гиппокампа.

Поскольку эндогенная депрессия характеризуется повышенной секрецией КРФ и кортизола, можно предположить, что каждый новый приступ снижает порог чувствительности к стрессу, что облегчает возникновение следующей фазы, причем это действие может осуществляться непосредственно и/или через деструктивное воздействие на нейроны гиппокампа. Еще Крепелин отметил учащение и удлинение фаз по мере течения МДП, что было подтверждено множеством последующих работ.

Как видно из вышеизложенного, последнее время значительное количество исследований были посвящены роли стресса в раннем детстве как возможной причине возникновения депрессии. Однако, хотя тяжелая психическая травма в детстве может повысить вероятность заболевания эндогенной депрессией, значение этого фактора мало по сравнению с наследственной предрасположенностью.

Доминирующая роль наследственной отягощенности в этиологии эндогенной депрессии не вызывает сомнения. Ее величина в разных исследованиях колеблется от 40 до 80%, наиболее часто указываются показатели около 60%. Эти различия определяются рядом факторов: учитываемой степенью родства, величиной семей в данном регионе, доступностью архивных материалов, стабильностью населения, зависящей от величины миграции, войн и социальных потрясений, и т. д. Более убедительными являются данные о повышении риска заболевания при более близкой степени родства с пробандом, причем наибольшая вероятность заболеть отмечается у монозиготных близнецов. На роль наследственности также указывает омоложение заболевания в нисходящих поколениях наследственно отягощенных семей

(Нуллер и др., 1998). Механизмы передачи предрасположенности к заболеванию депрессией остаются невыясненными. Вне зависимости от участия в наследственной передаче аффективного психоза тех или иных генов, нет данных о механизмах их действия: понижается ли порог развития стрессорной реакции на стрессоры или повышается чувствительность депрессивного регистра к стрессу. Во втором случае звенья депрессивного регистра включаются в ответ на незначительное давление стресса, который может быть результатом неполноценности каких-то систем мозга. Но чем бы ни была обусловлена предрасположенность к депрессии, сохраняется известная закономерность: чем больше предрасположенность, тем меньшее давление стресса и экзогенных факторов требуется для возникновения аффективного расстройства. Депрессию может вызвать или спровоцировать не только стресс, но и резерпин, истощающий содержание норадреналина и серотонина в пресинаптических нервных окончаниях, и ряд других лекарственных препаратов. По литературным данным, резерпин вызывает депрессию у 3–5% больных, имеющих повышенную предрасположенность к этому заболеванию. Подтверждением этого служат данные о влиянии резерпина на показатели ДМТ: прием резерпина, обусловленный транзиторной гипертензией (1,5 мг/день в течение 5–6 дней), не вызвал усиления подавления секреции кортизола у 15 больных шизофренией и пограничными состояниями, а у больных неглубокой эндогенной депрессией степень подавления достоверно уменьшилась с 28 до 12% ($P < 0,05$). Одновременно у этих больных утяжелилась депрессивная симптоматика (Нуллер и др., 1985).

Приведенные выше данные указывают на роль стресса (тревоги) в патогенезе эндогенной депрессии. В этом отношении у депрессии много общего с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР): стресс и психотравмирующие события играют большую роль в возникновении депрессии и являются непременным условием ПТСР, причем перенесенная психическая травма держит больного в напряжении, поскольку психотравмирующее событие стойко удерживается в памяти и больной находится в ожидании его возможного повторения. При ПТСР часто отмечается сниженное настроение. Тревога и ее вегетативные и эндокринные проявления

присутствуют при обоих психических расстройствах. Однако в отношении эндокринных нарушений наряду со сходством имеются существенные различия. В обоих случаях повышено содержание КРФ в спинномозговой жидкости и, следовательно, имеет место его повышенная секреция. За счет действия КРФ на различные структуры мозга и особенно на норадренергические механизмы locus coeruleus возникают такие нарушения, как расстройства сна, снижение либидо и аппетита и др., а за счет воздействия на секрецию АКТГ и кортизола — эндокринные сдвиги. Однако изменения в деятельности оси «гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников» при эндогенной депрессии и ПТСР наряду с общими сдвигами имеют принципиальные различия. Общими являются повышение секреции КРФ, сглаженная реакция АКТГ на действие КРФ, нормальная реакция кортизола на действие КРФ и уменьшение объема гиппокампа. Различия заключаются в том, что при депрессии повышен базальный уровень кортизола, дексаметазон не подавляет секрецию кортизола (патологический дексаметазоновый тест) и уменьшена плотность глюкокортикоидных рецепторов лимфоцитов, что является компенсаторной реакцией (down regulation) на гиперкортицизм. При ПТСР базальный уровень кортизола снижен, отсутствует реакция подавления кортизола дексаметазоном и повышена плотность глюкокортикоидных рецепторов лимфоцитов.

Повышенная секреция КРФ является первым эндокринным звеном стресса, активирующим выделение АКТГ и эндорфинов гипофизом, а АКТГ, в свою очередь, стимулирует секрецию кортизола корой надпочечников. Поэтому при остром стрессе повышено содержание КРФ, АКТГ и кортизола. Главное различие в функционировании оси «гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников» у больных эндогенной депрессией и ПТСР заключается в том, что при эндогенной депрессии регуляция секреции кортизола нарушена: система отрицательной обратной связи перестает работать, т. е. повышенное содержание кортизола перестает приводить к торможению его секреции. При ПТСР наблюдается обратная картина: чувствительность реакции подавления секреции кортизола дексаметазоном повышена, т. е. даже меньшее, чем в норме, содержание кортизола в плазме приводит к снижению его продукции.

Таким образом, у больных эндогенной депрессией происходит как бы пролонгирование эндокринной составляющей стресса, т. е. хронизация патологического состояния. Характерным проявлением депрессии является повышенная секреция кортизола. Было показано, что кортизол модулирует деятельность нервной системы во время и после стресса. Это его действие носит двухфазный характер: вначале глюкокортикоиды усиливают проявления стресса, но в дальнейшем они проявляют противоположный эффект, снижая интенсивность стрессорных реакций. Это действие McEwen обозначил как контррегулирование: подавление деятельности различных нейроэндокринных систем, чрезмерно активизировавшихся во время стресса, и сохранение контроля над этими системами в условиях повторяющегося или затянувшегося стресса. Так, кортизол тормозит повышенный синтез и секрецию КРФ, возникающую в ответ на стрессор, снижает эффекты норадреналина, уменьшает связывание серотонина с 5-ОТФ 1а рецепторами, т. е. снижает уровень вегетативных реакций (McEwen et al, 1992). Таким образом, при остром и кратковременном стрессе кортизол осуществляет отчетливую адаптивную функцию: вначале он усиливает реакцию стресса, направленную на преодоление каких-то угроз или нагрузок, а затем тормозит те его проявления, которые при чрезмерной интенсивности могут оказать вредное действие.

Однако при депрессии отсутствует основной контррегулирующий эффект глюкокортикоидов: они не подавляют секрецию КРФ, являющегося пусковым механизмом эндокринных и нейровегетативных проявлений стресса, а, напротив, поддерживают повышенный уровень кортизола, причем не только в первую половину дня, но и в течение суток. Это приводит к нарушениям циркадных ритмов некоторых биохимических процессов, так как кортизол индуцирует или тормозит деятельность ряда ферментных систем. При нормальном суточном ритме секреции глюкокортикоидов некоторые биохимические процессы тормозятся в дневное время, но это компенсируется их активацией ночью и наоборот. При депрессии за счет постоянно повышенного уровня кортизола этот баланс нарушается.

Эндогенная депрессия является наследственным заболеванием, и если бы какие-то механизмы ее патогенеза, в пер-

вую очередь нарушение регуляции секреции кортизола, не играли адаптивной роли в определенных ситуациях, то эта болезнь элиминировалась бы из популяции. При ПТСР по сравнению с депрессией более выражены вегетативные и соматические нарушения и отмечается большая уязвимость по отношению к травмирующим событиям и воспоминаниям, которые резко усиливают тревогу и вегетативные проявления. Это может быть следствием отсутствия второй, контррегуляторной, фазы действия кортизола из-за его низкой концентрации. При депрессии, особенно тяжелой, внешние факторы значительно меньше влияют на состояние больного. Исключением являются легкие и умеренные по тяжести тревожные депрессии, в структуре которых тревога является доминирующим компонентом синдрома. То, что депрессия блокирует острые соматовегетативные приступы, подтверждают клинические наблюдения: инфаркты, гипертонические кризы и инсульты наступают либо до появления развернутой депрессии, либо по выходе из нее. В первом случае перенесенный соматический приступ часто рассматривают как причину депрессии, хотя он возникает в период нарастания тревоги, предшествующий депрессии. Сердечно-сосудистые катастрофы после окончания депрессии чаще возникают у пожилых больных, имевших сердечную патологию. В нашей практике было несколько таких случаев, но инфарктов и инсультов в период развернутой депрессивной фазы мы не встречали. Вероятно, это связано с тем, что кортизол противодействует повышению артериального давления и другим реакциям, возникающим в ответ на эмоциональные стрессоры.

Повышенный уровень кортизола у больных депрессией приводит к нарушению метаболизма глюкозы. Он повышает образование глюкозы в печени, отчасти за счет распада белков мышц и увеличения доставки в печень аминокислот. В жировой ткани кортизол угнетает липогенез и усиливает липолиз, обеспечивая, таким образом, дополнительные субстраты для глюкнеогенеза в печени. В ответ на увеличение содержания глюкозы в крови активируется синтез инсулина и повышается суммарная инсулиноподобная активность (Ковалева и др., 1982). Однако уровень глюкозы остается достаточно высоким за счет того, что кортизол блокирует потребление глюкозы мышцами, жировой и другими тканями

организма. Исключение составляет нервная система. Таким образом, действие кортизола обеспечивает питанием и тем самым предохраняет от гибели наиболее уязвимую и важную для выживания организма систему. Вероятно, такая регуляция полезна при длительном голодании, однако при депрессии она создает парадоксальную ситуацию: все ткани организма находятся «на голодном пайке», происходит их разрушение для поддержания уровня глюкозы, которую сами они не получают в необходимом количестве. Глюкоза доставляется лишь нервной системе, активность которой, тем не менее, снижена в период депрессии. Напрашивается аналогия с регуляцией пищевых ресурсов в тоталитарно-бюрократическом государстве, например бывшем СССР: весь народ испытывает недостаток в продуктах питания, которые в избытке получает бюрократический аппарат, функционирующий, однако, крайне неэффективно. Эта аналогия не является чисто внешней: и государство, и организм человека относятся к категории «очень больших саморегулирующихся» систем, работающих на основании одинаковых принципов. Известно, что чем эволюционно сложнее организм, тем важнее для него сохранение постоянства внутренней среды. Это особенно важно для сохранения условий функционирования наиболее важных систем организма, в первую очередь нервной и эндокринной, осуществляющих регуляцию жизненных процессов.

Приведенные выше данные показывают, что **при развернутой эндогенной депрессии повышается порог возбудимости нервной системы, т. е. уменьшается ее реакция на действие стрессоров. В этом, очевидно, и заключается адаптивная роль депрессивного регистра, который ценой серьезных нарушений деятельности организма предохраняет его от острых, угрожающих жизни реакций. С другой стороны, механизмы, лежащие в основе депрессии, в частности постоянная активация оси гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников, предотвращают несовместимое с нормальной жизнедеятельностью падение активности организма (витального тонуса). Иначе говоря, в основе депрессивного регистра лежат механизмы, регулирующие активность организма и предохраняющие его от чрезмерно резких колебаний, выходящих за допустимые границы**

гомеостаза. В этом смысле депрессию следует рассматривать как патологическую форму защиты.

В этой главе более подробно описывается роль КРФ, кортизола, оси «гипофиз–гипоталамус–кора надпочечников», гиппокампа. Однако это лишь отдельные звенья патогенеза депрессии, который значительно сложнее и включает серотонинергическую и норадренергическую системы, возбуждающие амины, эндорфины, вазопрессин и многие другие вещества и структуры мозга. Причем все эти звенья патогенеза взаимодействуют между собой по механизмам обратной связи.

В основе депрессии лежит комплекс «гипотимия — тревога (стресс)». Если один из компонентов этого комплекса преобладает, то депрессия проявляется либо тревожно-депрессивным синдромом (преобладание тревоги), либо анергически-депрессивным. В первом случае тормозной, гипотимический компонент не может полностью заблокировать стрессорный компонент, во втором — стрессорный компонент не может достаточно повысить сниженный уровень активности организма.

Иерархия клинических психопатологических признаков эндогенной депрессии представляется следующим образом.

Первичными симптомами депрессии, т. е. непосредственно связанными с ее патогенетическими механизмами, являются психическая заторможенность и нарушения двигательной активности, причем в их образовании участвуют и гипотимия и тревога (первый уровень).

Снижение психической и физической активности и, как следствие, неспособность адекватно справляться с жизненными процессами, в сочетании с тревогой, порождает депрессивный аффект, тоску, чувство душевной боли. Аналогию, несколько поверхностную, можно провести со стенокардической болью, вызываемой неспособностью сердца осуществлять нормальную деятельность из-за нарушения его снабжения кислородом. Таким образом, депрессивный аффект является следствием первичных нарушений при депрессии, т. е. вторым уровнем в иерархии ее симптоматики.

Депрессивные идеи (виновности, малоценности, ущерба, ипохондрические) и суицидные мысли и действия являются следствием подсознательной психологической реакции личности на депрессивный аффект и формируемое им «депрес-

сивное мироощущение». Они являются третьим уровнем в иерархии депрессивных симптомов.

Обострившиеся или проявившиеся в результате депрессии личностные черты и симптомы невротического уровня в строгом смысле не относятся к собственно депрессивной симптоматике. Они вкрапляются в клиническую картину депрессии, но не являются прямым результатом ее патогенетических механизмов. Эти симптомы характерны для личностных и невротических расстройств и часто наблюдаются у больных аффективными расстройствами еще до возникновения депрессии. Поэтому они сосуществуют с депрессивной симптоматикой, не являясь ее частью, т. е. коморбидны с депрессией. Эти симптомы (фобии, обсессии, панические атаки, тревога личностного уровня, истерические проявления и др.) составляют четвертый, поверхностный, уровень в иерархии психопатологических проявлений эндогенной депрессией.

Таким образом, психическая и двигательная заторможенность — прямые проявления сниженного жизненного тонуса — непосредственно связаны с патогенетическими механизмами депрессии.

Эти первичные нарушения порождают депрессивный аффект.

Депрессивные идеи и суицидные тенденции являются следствием депрессивного аффекта.

Депрессия облегчает проявление присущих больному нарушений пограничного уровня.

В 60-х годах после работ Leonhard (1957) активно обсуждался вопрос, являются ли биполярный и монополярный аффективные психозы отдельными формами аффективного расстройства или же полюсами единого континуума. В настоящее время значительно больше данных имеется в пользу второго предположения.

4.2. Мания

Симптоматика мании. Проявления мании обычно описывают как диаметрально противоположные симптомам депрессии: «триада Крепелина» представлена повышенным настроением и повышенной психической и двигательной активностью. Вместо идей малоценности — повышенная само-

оценка, доходящая до идей величия, вместо нежелания жить и суицидных мыслей — жизнерадостность. Часто возникает раздражительность, иногда переходящая в гневливость. При выраженной мании отмечается расторможенность влечений, повышение аппетита, сексуальной активности, сокращение длительности сна. Если продолжать сопоставление с депрессией, то вместо присущего депрессии снижения витального тонуса для мании характерно повышение активности (уровня бодрствования), увеличение энергии, т. е. **повышение витального тонуса.** Таким образом, манию в рамках эндогенного аффективного психоза (маниакально-депрессивного психоза), по аналогии с термином «витальная депрессия», можно обозначить как «витальная мания». (У большинства млекопитающих генетически запрограммированное общее повышение жизненной активности, включая сексуальную, носит сезонный характер и наступает в период размножения, когда предстоит поиск и борьба за партнера).

Повышенное настроение традиционно считалось и считается основным симптомом мании. Так, Ясперс (1997) пишет, что «чистая мания» характеризуется немотивированной и бьющей через край веселостью и эйфорией. Однако более правдоподобным представляется, что повышенное настроение маниакального больного является опосредованной психологической реакцией на ощущение силы и энергии, переполняющих его, на ощущение того, что он все может, ему все доступно. В отличие от эндогенной депрессии, когда подавленное настроение связано с ощущением неспособности справляться с жизненными проблемами, чувством бессилия и беззащитности, больной манией чувствует себя здоровым и сильным, как физически, так и интеллектуально. Это порождает ощущение благополучия, легкости, радости от самого факта существования, непоколебимый оптимизм. Исчезают опасения и заботы, поскольку все проблемы он может решить. Возникающие реальные непреодолимые препятствия либо умаляются и недооцениваются, либо вызывают гнев, но не подавленность или тревогу. Такое объяснение возникновения повышенного настроения приемлемо при легкой и среднетяжелой мании. В тех же более тяжелых случаях, когда больной пляшет, гримасничает, беспричинно громко хохочет и т. п., подобные бурные проявления веселости не могут быть обусловлены одним лишь чув-

ством собственной силы, здоровья, избытком энергии. Они являются результатом сочетания резко повышенного настроения и интенсивного психомоторного возбуждения, так же как при депрессии выраженная тоска является сочетанием пониженного настроения (гипотимии), тревоги, напряжения.

Частым проявлением мании являются раздражительность и гневливость. Они могут присутствовать в течение всей маниакальной фазы («гневливая мания») либо возникать периодически, сменяя или сочетаясь с эйфорией. Вспышки раздражительности и гнева проявляются в тех случаях, когда маниакальный больной встречает препятствие на пути осуществления своих желаний и намерений, которые часто внезапно возникают и сменяют друг друга. Как правило, учитывая быструю, легкую переключаемость внимания при мании, больного легко отвлечь и направить на другие мысли и цели, поэтому профессионально подготовленный психиатр не должен становиться объектом агрессии. Гневливые и раздражительные («брюзжащие») мании чаще всего встречаются у больных с органическими поражениями ЦНС, в пожилом возрасте при склерозе сосудов головного мозга. Интересно, что несколько наблюдавшихся нами больных гневливой манией имели в роду больных эпилепсией. Относительная, по сравнению с «чистой» манией, торпидность мышления приводит к тому, что такой больной дольше фиксируется на вызвавших раздражение событиях и препятствиях, не отвлекаясь от них так легко, как пациенты с «типичной» манией, и соответственно реакция гнева продолжается дольше, носит относительно более застойный характер.

Основным клиническим проявлением мании является возбуждение, проявляющееся в психической, двигательной и нервно-вегетативной сферах. Это находит подтверждение в результатах обработки факторным анализом симптомов мании у 509 больных: первый фактор, имевший наибольший вес, включал в себя признаки психического и двигательного возбуждения (Serretti et al., 1999). Мышление больных манией характеризуется ускоренным темпом, нарушением концентрации внимания, что внешне проявляется многословием, быстрой речью, речевым напором, повышенной отвлекаемостью по внешним ассоциациям. По мере утяжеления мании темп мышления увеличивается и может носить характер

скачки идей. При этом речь больных дезорганизуется даже в большей степени, чем мышление, так как больной не успевает закончить фразу и даже слово, поскольку скорость речи отстает от скорости скачки идей, смены ассоциаций. В самых тяжелых случаях (mania furibunda) мышление приобретает характер «вихря идей», дезорганизации, вплоть до полного неосмысления внешней ситуации, которая воспринимается фрагментарно. Речь делается бессвязной, голос становится сорванным, хриплым, больной находится в непрерывном, беспорядочном движении.

Исследование мышления при мании показало, что оно характеризуется низким уровнем фильтрации поступающей информации и соответственно «сверхвключаемостью» (overinclusive thinking) (Andreasen, Powers, 1974). Вероятно, это находится в связи с данными М.И, Смольниковой (1989) о характере когнитивных процессов при мании: ею было показано, что имеется тенденция к более обобщенной, менее дифференцированной обработке (квантованию) потока информации вследствие облегченности синтеза и установления связей. Ускорение темпа мышления и снижение уровня фильтрации поступающей информации, т. е. низкий порог для внешних стимулов, являются причиной скачки идей, нарушения концентрации, отвлекаемости.

Однако возбуждение маниакального больного отличается от кататонического возбуждения, возбуждения при параноидном синдроме или у эпилептика. Так, на кататоническое возбуждение не влияет внешняя ситуация, в то время как маниакальное возбуждение ослабевает или даже исчезает при отсутствии возбуждающих стимулов и усиливается при их наличии. В работе М.И. Смольниковой (1989) у больных на высоте маниакальной фазы проводилось измерение зрительных порогов. Во время тестирования больные находились в темной комнате, частично изолированной от звуков, стимуляция была монотонной и строго дозированной. В этих условиях отмечалось резкое падение уровня бодрствования и выраженная сонливость, что очень сильно затрудняло процедуру исследования. Таким образом, то, что в отсутствие внешней стимуляции активность маниакального больного снижается, было показано и в этой работе. Интересно, что больные депрессией лучше справлялись с заданием, доводя его до конца.

Как указывалось выше, в патогенезе депрессии большую роль играют механизмы положительной обратной связи на биохимическом уровне. При мании также существует система поддержания патологического состояния: за счет низкого порога возникновения возбуждения, т. е. повышенной возбудимости, двигательное и психическое возбуждение усиливается под влиянием внешних событий и стимулов.

Еще несколько десятилетий тому назад идеи величия считались одним из важных и постоянных симптомов мании. Последнее время они встречаются реже и не достигают той степени, которая описывалась в старой литературе и обозначалась как бред величия. Такие больные утверждали, что они являются великими полководцами, гениальными учеными и изобретателями, посланцами бога, миллионерами, министрами и т. п. При упорном расспросе, особенно после смягчении маниакальной симптоматики, они не настаивали на своих идеях, а по окончании фазы или при значительном улучшении рассказывали, что они испытывали радостный подъем сил и возможностей и что их идеи и высказывания чем-то напоминали детские фантазии, в которые они одновременно верили и не верили. Такие описания содержались в письмах и воспоминаниях больных, сделанных еще в конце XIX и начале XX столетий, когда идеи величия часто достигали грандиозной величины. Помимо ощущения счастья и обостренного чувственного восприятия, все воспринимается более ярким, живим. Больные описывали чувство разрушения, расширение границ собственной индивидуальности. Один из больных писал, что испытывал «чувство общности, прежде всего с богом, а на втором месте — со всем человечеством». (Lerner, 1980). В настоящее время выраженность идей величия и собственной значимости значительно меньше, их фабула более приземленная. Мы ранее описали больного, который во время приезда Ф. Кастро в Ленинград, раздобыл в театральной студии опереточный гусарский мундир, остановил проезжавшего автомобилиста, сказав, что он начальник службы безопасности Кастро и что у него сломалась машина, сел на место водителя и на полной скорости помчался впереди кортежа, пока не врезался в фонарный столб. Во время допроса в КГБ он долго не упорствовал и назвал свое имя и профессию. В больнице он рассказал, как это было весело, увлекательно представлять себя сотрудником служ-

бы безопасности и что в разгар гонки он действительно ощущал себя таковым. Таким образом, идеи величия у больных манией не являются бредом, поскольку в той или иной степени они поддаются разубеждению. Их скорее следует рассматривать как аффективно насыщенные фантазии, почвой для которых являются ощущение своей силы, неисчерпаемых возможностей, яркости восприятия, а за счет ускорения темпа мышления и нарушения концентрации — снижение способности к критике. Во всяком случае, когда больной навешивает на себя бутофорские ордена, какие-то побрякушки и говорит, что это высшие знаки отличия страны, он не обязательно убежден в своих заслугах или высоком чине и его поведение носит своеобразный характер полуигры: с одной стороны, он понимает, что он не маршал или министр, с другой — верит, вернее хочет верить, в свое высокое положение.

Таким образом, в основе мании лежит повышение жизненного (витального) тонуса, достигающего патологического уровня и формирующего ее патогенез.

Повышение психической и двигательной активности является первичным клиническим проявлением мании, непосредственно связанными с ее патогенетическими механизмами.

Повышение активности, ощущение энергии и силы обусловливают повышение настроения, которое, таким образом, является вторичным, опосредованным проявлением заболевания.

Эти же факторы (ощущение силы, неограниченных возможностей, энергии), плюс повышенное настроение создают почву для формирования переоценки собственной личности, идей величия, которые являются симптомами третьего порядка.

4.3. Течение аффективного расстройства

После работ Leonhard (1957) и Angst и Perris (1968) некоторые исследователи стали рассматривать монополярную депрессию и биполярный маниакально-депрессивный психоз как отдельные заболевания. Однако большое количество фактов указывают на то, что монополярная депрессия и биполярное аффективное расстройство являются полюсами

единого континуума, что представляется более обоснованным. В этом континууме монополярная эндогенная депрессия выступает как более легкая, а биполярное аффективное расстройство как более тяжелая форма единого заболевания. Это подтверждается приведенным в главе 2 сопоставлением ряда параметров, характеризующих тяжесть аффективного расстройства: при биполярном (БП) течении психоза наследственная отягощенность встречалась в 63,3% случаев, при монополярном (МП) — в 47,4% (P < 0,05), причем если заболевание начиналось с маниакальной фазы, наследственная отягощенность была в 81% случаев. Появление гипоманиакальных состояний до возникновения развернутого биполярного аффективного расстройства является прогностически неблагоприятным признаком, так как указывает на вероятность формирования непрерывно-циркулярного типа течения (Гурович и др., 1985). При БП течении раннее начало заболевания (до 20 лет) было в 26,7% случаев, при МП — в 9,5% (P < 0,01). Позднее начало (после 40 лет) при БП было в 18,3% случаев, при МП — в 32,3% (P < 0,05). Средний возраст дебюта при БП составлял 28,77 года, при МП — 34,36 года (P < 0,05). Таким образом, приведенные различия между биполярным и монополярным аффективными расстройствами носят только количественный, но не качественный характер и указывают на большую тяжесть первого: несколько большая наследственная отягощенность и более раннее начало.

Подразделение аффективного расстройства на две формы является условным, поскольку нет гарантии, что через какое-то время монополярное течение не сменится биполярным. Goldberg и коллеги (2001) установили, что за 15-летний период наблюдения у 46 % больных с монополярной большой депрессией появились маниакальные и гипоманиакальные состояния. Вероятность возникновения биполярного течения увеличивается по мере увеличения числа перенесенных депрессивных фаз. Так, по нашим данным, у больных, перенесших 3–4 фазы, биполярное течение наблюдалось у 25,7%, при 5–6 фазах — у 53,7%, а при более чем восьми фазах — у 85,5%. В исследовании Ангста и коллег (Angst et al, 1970) возникновение мании даже после 20 и более депрессивных фаз наблюдалось у восьми из 214 больных. Для формирования биполярного течения большее значение имеет количество перенесенных приступов, чем сама по себе длительность за-

болевания. Это становится понятным, учитывая, что перенесенный достаточно длительный и интенсивный стресс снижает устойчивость системы гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников, а депрессивная фаза сама является стрессом. Существование периодической мании представляется маловероятным: у всех наших больных, у которых заболевание дебютировало манией (21 чел.), в дальнейшем присоединились депрессивные фазы.

Смена полярности может происходить двояко: либо фаза противоположного полюса возникает после интермиссии, либо происходит переключение (switch) с одной фазы на другую без светлого промежутка. Во втором случае формируются сдвоенные фазы. При злокачественном течении биполярного аффективного расстройства возникает непрерывно-циркулярный тип течения, который можно рассматривать как конечный исход утяжеления заболевания. Другой неблагоприятный исход — хроническое безремиссионное течение депрессии — наблюдается крайне редко, чаще возникает у женщин и характеризуется тревожно-депрессивным синдромом. В дофармакологическую эру понятие «исход» казалось применимым с этим вариантам течения, однако использование солей лития и других нормализующих препаратов в ряде случаев позволяет добиться ремиссий при непрерывно-циркулярном течении, а появление новых антидепрессантов дает надежду на более эффективное лечение хронической депрессии.

Механизмы, лежащие в основе переключения, представляют интерес для понимания патогенеза аффективного расстройства. Переключение может происходить или спонтанно, именно таким образом формируются сдвоенные фазы, или как результат лекарственного воздействия. Про нашим данным, полученным при лечении более 200 больных, отдельные антидепрессанты с разной частотой приводят к переключению депрессии в манию: дезметилимипрамин (пертофран) — у 36,4%, ниамид (применяемый парэнтерально) — 36,4%, анафранил (у части больных вводимый внутривенно или внутримышечно) — 13,6%, имипрамин (мелипрамин) — 10,5%, фенелзин — 7,4%, амитриптилин — 3,9%, инсидон и синекван — 0%. I-ДОФА вызывал переход в манию в 10% случаев. Видно, что переключение в манию чаще вызывали антидепрессанты с более сильным стимулирующим компонентом

действия, а антидепрессанты с выраженным анксиолитическим эффектом либо не приводили к переходу в манию, либо этот переход наблюдался крайне редко (амитриптилин). Кроме того, частота переключения зависела от способа введения: парэнтерально вводимый ниамид вызывал возникновение мании почти в 5 раз чаще, чем фенелзин, назначаемый per os, хотя оба препарата, являясь ингибиторами МАО, обладают сходным действием. По-видимому, переключение зависит от быстроты наступления эффекта вводимого антидепрессанта. Jotkowitz и Gershon (1962) установили, что при ЭСТ, особенно в сочетании с имипрамином, переключение депрессии в манию было в 30% случаев. Было высказано предположение, что переключение депрессии в манию обусловлено «адреналовым ударом» (Bunney et al, 1970), что объясняет большую частоту переключения при препаратах с сильным стимулирующим компонентом действия при быстром нарастании их концентрации в организме за счет внутривенного введения. Кроме того, I-ДОФА, являясь предшественником дофамина и соответственно норадреналина, не будучи антидепрессантом, достаточно часто (10%) вызывал переключение. Однако при лечении депрессии предшественником серотонина триптофаном также отмечались случаи перехода в манию (Нуллер, Михаленко, 1988). Редко наблюдается течение с крайне быстрой сменой фаз, иногда ежедневно и даже в течение одного дня. Иногда оно возникает спонтанно, в некоторых случаях как результат длительной терапии антидепрессантами. Так, у 35-летнего больного течение с ежедневной сменой фаз, а затем на протяжении одного дня установилось после многолетнего лечения мелипрамином, начатого в 16 лет. Восстановить типичное течение МДП удалось после отмены антидепрессантов на длительный период и продолжительной терапии солями лития. В дальнейшем аффективные приступы сгладились.

При типичном биполярном течении можно предположить, что после длительного светлого промежутка возникают патологические сдвиги, разные для мании или депрессии. Подтвердить эту точку зрения трудно, так как до настоящего времени нет достаточно полных исследований патогенетических механизмов мании, аналогичных исследованиям депрессии, которые установили типичные нарушения моноаминергических систем, секреции кортизола, нарушения

функционирования оси «гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников» и др. В отношении переключения вопрос представляется более сложным, так как оно происходит настолько быстро, что трудно предположить формирование принципиально отличных механизмов, характерных для другой формы болезни. Имеется больше оснований думать, что для эндогенного аффективного расстройства, включающего и биполярное расстройство, имеются единые глубинные механизмы патогенеза, модуляция которых определяет возникновение мании или депрессии.

Все возможные объяснения в настоящее время являются лишь недостаточно обоснованными предположениями. При переключении депрессии в манию, вызванную антидепрессантами, можно думать о быстрой перестройке определенных рецепторов, хотя терапевтическое действие антидепрессантов, как предполагают, связанное с изменением чувствительности моноаминергических рецепторов, требует 1–2 недели. Вторая возможность — разрыв в каком-то звене порочного круга «повышенный уровень КРФ — усиленная секреция АКТГ — активация секреции кортизола — уменьшение содержания серотонина — снижение способности кортизола тормозить секрецию КРФ», который поддерживает пролонгированный стресс, в то же время ограничивая его интенсивность в определенных пределах. В результате происходит активация других систем, составляющих патогенетические механизмы мании. Возможно, при этом происходит нарушение межполушарного баланса: относительное преобладание правого полушария при депрессии сменяется характерным для мании доминированием правого. Во всяком случае, эта проблема требует специального изучения.

4.4. Границы «эндогенного» аффективного расстройства (маниакально-депрессивного психоза)

В отношении маниакально-депрессивного психоза («эндогенного» аффективного расстройства) до сих пор остается ряд неразрешенных принципиальных вопросов.

1. Является ли он самостоятельным эндогенным заболеванием, т. е. дискретной нозологической единицей, и каковы его границы?

2. Или он входит в континуум, на противоположном полюсе которого находится другой эндогенный психоз — шизофрения? Как с этой точки зрения следует рассматривать случаи, когда заболевание начинается как типичный аффективный психоз и лишь через несколько лет аффективные фазы приобретают атипичный характер: в аффективные приступы включаются продуктивные симптомы, характерные для шизофрении, а в дальнейшем начинают проступать черты шизофренического дефекта? Что это: утяжеление процесса в рамках единого континуума, смена одного заболевания другим (или смена регистров) или шизофрения, дебютировавшая аффективными нарушениями?

3. Могут ли одновременно сосуществовать два эндогенных психоза (пресловутая коморбидность)?

4. Существует ли независимая форма эндогенного психоза, для которой изначально присуще наличие аффективной и характерной для шизофрении симптоматики, т. е. шизоаффективный психоз в полном смысле этого слова?

В свое время эта проблема рассматривалась как ключевая для оценки обоснованности классификации психических заболеваний Крепелина. В современных классификациях (МКБ-10 и DSM-III и IV) этот вопрос просто обходится, для чего введена очень неопределенно очерченная рубрика «шизоаффективное расстройство». По МКБ-10 это «приступообразные расстройства, при которых выражены как аффективные, так и шизофренические симптомы...». По преобладанию того или иного аффективного компонента выделяют маниакальный, депрессивный или смешанный тип. Наиболее спорным является определение депрессивного типа этого расстройства, так как указывается, что возможно развитие шизофренического дефекта, а во время приступа — явления психического автоматизма. Согласно традиционному подходу эти, особенно первый признак, являются характерной чертой шизофрении. Некоторыми авторами выделяются два типа шизоаффективного психоза: преимущественно шизофренический и преимущественно аффективный, причем при первом отмечается более массивная наследственная отягощенность шизофренией, при втором — аффективными психозами. (Baron et al, 1982). Наследственности и другим, предположительно этиологическим, факторам при шизоаффективных психозов было посвящено значительное количе-

ство исследований, результаты которых не всегда совпадали. Авторы многих работ находили наследственную отягощенность аффективными расстройствами и шизофрений в разных соотношениях, а также органические поражения и неполноценность ЦНС. Эти различия объясняются нечеткостью диагностических критериев самого заболевания и соответственно тем, что группа больных, объединяемая диагнозом «шизоаффективное расстройство», является гетерогенной по своему составу. Maj (1989) исследовал частоту психических заболеваний среди родственников пробандов с выраженной аффективной и шизофренической симптоматикой в одном приступе и больных, у которых помимо этих симптомов отмечалась полиморфная, быстро меняющаяся симптоматика, включающая деперсонализацию-дереализацию и нарушения сознания. В первой группе характер наследственной отягощенности был сходен с таковым в группе больных шизофрений, а во второй группе среди родственников аффективные психозы и шизофрения встречались редко, а преобладала отягощенность шизоаффективными психозами. По описанию симптоматика больных второй группы близка к клинике атипичного аффективного психоза (Гамкрелидзе, 1980; Точилов, 1992), который, однако, рассматривался как рабочий диагноз, а не как самостоятельная нозологическая единица. Для атипичного аффективного психоза характерно приступообразное течение, отсутствие психических нарушений и изменений личности в межприступных промежутках, полиморфизм приступов и наличие аффективной симптоматики, бреда, галлюцинаций, деперсонализации, кататонического ступора или возбуждения, помрачения сознания в виде онейроида. Обычно приступ дебютирует аффективным расстройством: манией или чаще депрессией (аффективный этап), затем присоединяются бред и галлюцинации (аффективно-бредовой этап), далее развивается онейроидное состояние (онейроидный этап). Развитие приступа может остановиться на любом этапе: так, онейроидный этап наступал только в 18% случаев. Регресс происходит в обратном порядке. Для всех периодов приступа характерно наличие интенсивной тревоги, напряжения, страха (Точилов, 1992). Ведущая роль тревоги и страха в развитии кататоно-онейроидных состояний в рамках маниакально-депрессивного психоза отмечалась уже в ранних исследованиях (Абрамович, 1940).

Понятие «атипичность» является условным и в значительной мере зависит от тяжести психического расстройства: «типичными» воспринимаются тяжелые и среднетяжелые депрессивные и маниакальные состояния. Однако особо тяжелая депрессия, описанная Kraepelin (1904) под названием melancholia gravis, во многом соответствуют картине атипичного аффективного психоза. Согласно Крепелину, у этих больных по мере нарастания тревоги присоединяются бред преследования и галлюцинации. Дальнейшее утяжеление состояния может привести к появлению причудливых, спутанных бредовых представлений, обычно в форме нигилистического бреда с призрачным толкованием окружающей обстановки (так называемая фантастическая форма). Другой вариант — «делириозная форма» — характеризуется периодами сноподобного помрачения сознания со спутанными фантастическими переживаниями и ступором (т. е. речь идет о кататоно-онейроидном состоянии). Соответственно происходят изменения симптоматики маниакальных фаз. Крепелин, приводя эти наблюдения, подчеркивал, что до этого больные переносили достаточно типичные депрессивные и маниакальные фазы. То, что «атипичность» зависит от интенсивности реакции стресса, тревоги, подтверждается наблюдениями В.А. Точилова (1992): депрессивно-деперсонализационные состояния, как правило, не возникают после третьего, в отдельных случаях — седьмого аффективного приступа, онейроидные — после десятого, что объясняется снижением реактивности организма, приводящим к уменьшению интенсивности реакции стресса.

Помимо клинических наблюдений спонтанного развития атипичных аффективных приступов, роль тревоги в их возникновении отчетливо подтверждается отдельными случаями неправильного применения антидепрессантов, часть из которых нами была описана ранее (Нуллер, Михаленко, 1988). Так, пожилому больному с тяжелым тревожно-депрессивным синдромом было начато лечение мелипрамином, что привело к усилению тревоги. Однако лечение продолжалось, тревога нарастала, усилилась интенсивность идей виновности, к которым присоединились идеи преследования. Стал слышать «голоса», которые обвиняли его во вредительстве (больной был директором завода), грозили арестом, а затем и расстрелом. Затем появились угрозы в адрес сына, боль-

ной слышал его крики из подвала. Больницу стал воспринимать как особую тюрьму, где ставят опыты, больных — как шпионов, переодетых следователей, узнавать среди них знакомые лица. С ужасом ожидал, что над ним перед смертью будут ставить эксперименты. После отмены мелипрамина и назначения анксиолитиков редуцировалась тревога, депрессия приобрела типичный характер.

В другом случае больную, поступившую с тревожной депрессией и диагнозом инволюционной меланхолии, стали лечить людиомилом, в результате чего резко усилилась тревога. Больная испытывала сильнейший страх, окружающую обстановку воспринимала как бутафорию, инсценировку, ощущала, что из соседнего здания на нее действуют лучами, проводят какой-то эксперимент. Нарушилось чувство времени, казалось, что уже наступила зима, за окном видела снег. После отмены людиомила и назначения хлорпротиксена восстановилась картина депрессии, предшествовавшая началу терапии людиомилом.

Третьей больной с длительно протекавшим биполярным аффективным расстройством, несмотря на то, что депрессия характеризовалась тревожно-депрессивным синдромом, был назначен ниамид. Через неделю начала нарастать тревога, появились приступы острого страха; ей стало казаться, что она находится в испытательном центре, где ее проверяют с какой-то целью. Ощущала, как ее мысли пагубно влияют на окружающих, наносят вред всему человечеству, испытывала страх перед наказанием за это. Возникали наплывы мыслей. В эти периоды нарастала заторможенность, достигавшая степени ступора. Мимика была застывшей, мышцы напряжены. После отмены ниамида и назначения тиоридазина и феназепама тревога и атипичная симптоматика исчезли. Всем больным диагноз МДП был заменен на шизофрению несмотря на несколько перенесенных ранее депрессивных или депрессивных и маниакальных фаз. Однако у двух из этих больных в дальнейшем возникали типичные аффективные приступы с интермиссиями между ними (катамнез первого больного неизвестен).

Роль аффективного напряжения и тревоги в генезе кататонии подтверждаются случаями успешного применения солей лития. Особенно демонстративны были результаты лечения 42-летнего больного с диагнозом «кататоническая

шизофрения» и длительным течением психоза (21 год). В начале заболевания перенес три тяжелых и длительных приступа кататонического ступора с явлениями восковой гибкости, мутизмом, отказом от еды. Ступор чередовался с кратковременными вспышками кататонического возбуждения. Во время ступора испытывал чаще тревогу, реже состояние экстатического блаженства. В дальнейшем развилась тотальная деперсонализация, на фоне которой несколько раз в неделю возникали кратковременные — по несколько часов — ступорозные состояния. Больной застывал в вычурных позах, на вопросы не отвечал. После начала терапии литием ступорозные приступы полностью исчезли и заместились кратковременными приступами тревоги, которые в дальнейшем полностью сгладились.

Поскольку литий воздействует на аффективное напряжение, а у больного ступорозные состояния заместились тревогой, которая в дальнейшем полностью редуцировалась, это наблюдение подтверждает роль тревоги в возникновении кататонического ступора. Диагноз шизофрении не был изменен, тем более что у больного отмечались явления дефекта. Однако в настоящее время трудно решить, вызваны ли они самим шизофреническим процессом или же являются результатом многолетнего лечения нейролептиками и, как следствие, нейролепсией в психической сфере, описанной еще в ранних работах Делеем и Деникером, а также госпитализма.

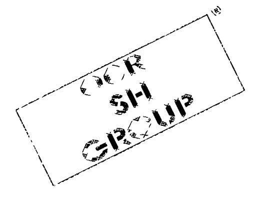
Хорошие результаты были получены при лечении литием шести больных с маниакально-кататоническим состоянием: у всех наступило или значительное смягчение, или исчезновение всех психопатологических проявлений. Динамика редукции симптоматики во всех случаях была однотипной. Прежде всего, отмечалось постепенное «очищение» мании от проявлений кататонии: периоды кататонического возбуждения в процессе терапии сменялись типичной для мании гиперактивностью, редуцировались злобность, раздражительность, негативизм и наступившее состояние приобретало характер солнечной мании. Так, 50-летний больной, страдавший психическим расстройством в течение 12 лет, в прошлом перенес многочисленные депрессивно-параноидные и маниакально-кататонические приступы. Настоящий приступ начался за 8 месяцев до госпитализации: стал многоречивым,

конфликтным, приписывал себе многочисленные заслуги, высокие должности, «разоблачал вредителей». На высоте возбуждения усиливалась злобность, речь была напряженной с напором, в дальнейшем она стала разорванной, а затем свелась к бессвязному набору слов. Появились эхолалия и эхопраксия. Моторика характеризовалась хаотическим возбуждением. Вскоре после начала терапии литием аффект стал приобретать характер маниакального, исчезли негативизм, злобность, разорванность речи, нелепые высказывания. Выявились ассоциации по сходству и созвучию, темп мышления ускорен, повышенная отвлекаемость. Постепенно маниакальная симптоматика смягчалась, и на четвертой неделе лечения психическое состояние полностью нормализовалось. В течение многих лет у всех больных стоял диагноз «шизофрения кататоническая», и, несмотря на результаты терапии, он не был изменен, очевидно, с учетом длительности заболевания, его тяжести и наличия кататонии.

Известно, что литий действует на маниакальный аффект, непосредственно не влияя на продуктивную и другую симптоматику. Так, при параноидных состояниях, протекавших на маниакальном фоне, терапевтическое действие лития на бред, галлюцинации, явления психического автоматизма практически отсутствовало, т. е. параноидный симптомокомплекс был независим от параллельно существующих аффективных колебаний. В противоположность этому во всех шести случаях вызванное литием смягчение маниакального аффекта, уменьшение его напряженности, вторично привело к редукции кататонии. Иначе говоря, кататония была следствием, функцией интенсивного маниакального аффекта и аффективная патология составляла стержень синдрома. Следовательно, психическое расстройство этих больных в основе своей является аффективным.

Таким образом, положительный и отрицательный опыт использования психотропных препаратов показал, что обострение тревоги или усиление напряженности маниакального аффекта могут привести к возникновению острой психотической симптоматики: идеям преследования, устрашающим слуховым обманам, острому чувственному бреду, онейроидним и кататоническим состояниям. Поскольку эти симптомы чаще встречаются при достаточно острой шизофрении, был внедрен диагноз «шизоаффективный психоз»

(шизоаффективное расстройство). Часто таким больным ставился диагноз «рекуррентная шизофрения». Правда, как указывалось выше, еще до появления психофармакологии Крепелин отнес подобные состояния к тяжелым формам МДП.

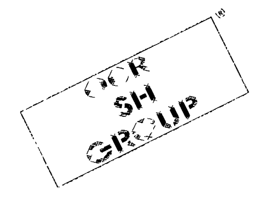


Глава 5 АУТИСТИЧЕСКИЙ БАРЬЕР и связанные с ним психические расстройства

Описывая клиническую картину шизофрении (шизофрений), E. Bleuler (1999) выделил ее «кардинальные» признаки: нарушения мышления в виде рыхлости (Lockerung) ассоциаций, эмоциональные и волевые расстройства, а также аутизм, который он определил как нарушение адекватного контакта с внешним миром и, следовательно, преобладание внутренней жизни. Наибольшее значение он придавал характерным расстройствам мышления, поскольку считал, что при шизофрении имеются органические изменения в мозге. Всю многообразную симптоматику шизофрении он рассматривал как вторичную по отношению к кардинальным признакам болезни. Аутизм он считал наименее важным из кардинальных симптомов. Блейлер (1927) указывал, что аутистическое мышление не зависит от логических законов и управляется вместо них аффективными потребностями. «Главная деятельность аутизма заключается в том, что он мыслит желания осуществленными», хотя возможны и отрицательные аутистические стремления. Аутистическое мышление наиболее характерно для раннего слабоумия, а также в сновидениях, в грезах наяву у истериков и в некоторых других случаях. Оно участвует в формировании бредовых идей у больных шизофренией.

Намного большее значение аутизму придавал Minkowski (1999), определяя его как **потерю витального контакта с реальностью**, вследствие чего нарушается адекватная реакция на внешние события, отсутствует эмоциональный резонанс, теряется способность здраво оценивать поступающую информацию. Исходя из этого, Minkowsky рассматривает аутизм как «исходное /образующее/ расстройство (trouble generateur)», из которого проистекают остальные проявления шизофрении. Нарушаются не отдельные психические процессы, возникают не изолированные психопатологиче-

ские симптомы, а дезорганизуется вся психическая деятельность. Для описания этого состояния Minkowski приводит слова Крепелина, сравнивающего психическое состояние таких больных с «оркестром без дирижера», и Chaslin — с «машиной без горючего». В дальнейшем изучение роли «кардинальных» признаков, в особенности аутизма, в генезе психических нарушений при шизофрении не получило развития. Усилия психиатров были направлены на исследование отдельных когнитивных и эмоциональных процессов, на разработку психологических и психофизиологических методик, а также количественных шкальных методов оценки отдельных симптомов и психических функций. Попытки охватить целиком все многообразие психических расстройств, всю клиническую картину больного шизофренией рассматривались как субъективные, предвзятые, не отвечающие строгим научным критериям. Таким образом, происходило расчленение болезни как единого образования на отдельные не связанные между собой признаки и процессы. Немногочисленные работы последних лет (Parnas et al, 2002 и др.) продолжают развивать направление исследований Minkowski, хотя в некоторых случаях попытки свести все симптомы, возникающие у больных шизофренией, к единому корню представляются чрезмерными. В частности, в содержательном обзоре Parnas и соавторов (2002) из аутизма выводятся и проявления деперсонализации.



Литература

Абрамович Г.Б. К клинике случаев маниакально-депрессивного психоза с онейроидными состояниями. Сборник невропсихиатрических работ, посвященный юбилею Р.Я. Голант. — Л., 1940, 71–98.

(Ангст и др.) Angst J., Baastrup Ch., Hippius H., Poldinger W., Weis P. О течении аффективных психозов. Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии. — Москва–Базель, 1970.

Банщиков В.М., Столяров Г.В. Сенсорная изоляция. Ж. невропатол и психиатр. — 1966, № 9, 1428–1440.

Блейлер Е. Аутистическое мышление, 1927, Одесса.

Блейлер Е. Аффективность, внушаемость и паранойя. Одесса, 1929.

(Вайтбрехт) Weitbrecht H.J. Депрессивные и маниакальные эндогенные психозы. В кн. Клиническая психиатрия. Ред. Груле Г., Юнг Р., Майер-Гросс В., Мюллер М. — 1967. — М. 59–101.

Гаврилова М.А., Нуллер Ю.Л. Применение солей лития для профилактики и лечения кататонии. Современные медикаментозные методы терапии нервных и психических заболеваний, Л., 1977, 58–62.

Гамкрелидзе Ш.А. Атипичный аффективный психоз (клинико-психологический очерк). Тбилиси, 1980.

Гаррабе Ж. История шизофрении. М., СПб, 2000.

Гвиннер Э. Годовые ритмы: общая перспектива. В кн. Биологические ритмы, том 2, ред. Ашофф Ю., М. Мир, 1984, 44–54.

Гвиннер Э. Цирканнуальные системы. Там же, 1984a, 55–80.

Глухарева А.Н. Депрессивные идеи (клинико-семантический анализ речевого поведения при депрессивных расстройствах). Автореферат канд. дисс., Санкт-Петербург, 2000.

Гуревич З.П., Исаков М.П., Харичев В.В. Об отдаленном прогнозе течения маниакально-депрессивного психоза. Ж. Невропатол. и психиатр., 1985, № 4, 550–556.

Деглин В.Л. Лекции о функциональной асимметрии мозга. Изд. Женевская инициатива, Амстердам-Киев. 1996.

Каннабих Ю. История психиатрии, М. 1994.

Кеннон В. Физиология эмоций. Телесные изменения при боли, голоде, страхе и ярости. Л., 1927.

Козловский В.Л. Фармакологические свойства блокаторов кальциевых каналов и перспективы их применения в психиатрии. Ж. невропатол. и психиатр., 1994, 94, № 1, 104–108.

Ковалева И.Г., Остроумова М.Н., Цырлина Е.В., Бобров Ю.Ф., Евтушенко Т.П., Нуллер Ю.Л., Дильман В.М. Суммарная инсулиноподобная активность сыворотки крови у больных раком молочной железы и при специфической возрастной патологии. Вопросы онкологии. — 1982, 28, № 7, 6–10.
Колпаков М.Г., Колаева С.Г., Красс П.М., Поляк М.Г., Самсоненко Р.А., Соколова Г.П., Шульга В.А. Механизмы сезонных ритмов кортикостероидной регуляции зимоспящих. «Наука», Новосибирск, 1974.
Крафт-Эбинг. Учебник психиатрии. С-Петербург, 1897.
Кречмер Э. Строение тела и характер. М.-Л., 1930.
Кронфельд А.С. Проблемы синдромологии и нозологии в современной психиатрии. Труды института им. Ганнушкина, в.5, 5–147.
Кун Т. Структура научных революций. М. Прогресс, 1977.
Кузнецов О.Н., Лебедев В.И. Психология и психопатология одиночества. М. Медицина, 1972.
Leonhard (Леонгард К.) Атипичные психозы и учение Клейста об эндогенных психозах. Клиническая психиатрия. Ред. Г. Груле, Р. Юнг, В. Майер-Гросс, М. Мюллер. — М. Медицина, 1967, 119–142.
Лэйдер М. Тревога и психоз. Шизофрения. Изучение спектра психозов. М. «Медицина», 2001.
Маньян В. Клинические лекции по душевным болезням. Изд. 67-ой Московской больницы. 1995
Мейнерт Т. Клинические лекции по психиатрии, основанные на научных данных. Харьков, 1890.
Мороз Б.Т., Нуллер Ю.Л., Устимова И.Н., Андреев Б.В. Исследование болевой чувствительности по показателям электроодонтометрии у больных деперсонализацией и депрессией. Журн. невропатол. и психиатр. — 1990, 90, 3, 56–59.
Нуллер Ю.Л. Новая парадигма в психиатрии: понятие регистров. Обозрение психиатр. и мед. психологии. — 1993, № 1, 29–37.
Нуллер Ю.Л., Косинский В.П., Остроумова М.Н. Влияние адренергических препаратов на регуляцию секреции кортизола у больных эндогенной депрессией. В кн. Клиническая эндокринология. — М. 1985, 39–45.
Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. — Л. Медицина, 1988.
Нуллер Ю.Л., Остроумова М.Н. Нарушение гомеостатической регуляции функции надпочечников у больных эндогенной депрессией. Журн. Невропатологии и психиатрии, 1978, № 3, 381–388.
Нуллер Ю.Л., Пегашова А.Е., Козловский В.Л. Антиципация в семьях психически больных. Социальная и клиническая психиатрия, 1998, 8, № 2, 5–11.
Случевский И.Ф. Психиатрия. Л. Медгиз, 1957.

Смольникова М.И. Восприятие времени у больных с аффективными нарушениями. Дисс. кандидатская, Л. 1989.

Снежневский А.В «Nosos et patos schizophreniae. В кн. Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование. М. Медицина, 1972, 5–15.

Соколова Е.Д. Клинико-эпидемиологический анализ течения шизофрении у пришлого и коренного населения Крайнего Северо-Востока СССР. В кн. Клинико-эпидемиологические вопросы психиатрии. М. 1984, 46–50.

Точилов В.А. Об исследовании структуры и лечении аффективных приступов. Обозр. психиат. и мед. психол. 1992, № 2, 28–36.

Точилов В.А. Клиника, механизмы, синдромообразование и терапия атипичных аффективных психозов. Дисс. докторская, Санкт-Петербург, 1994.

Точилов В.А., Широков В.Д. Использование седуксенового теста при исследовании структуры и выбора терапии тревожно-депрессивных состояний. Малые транквилизаторы в лечении и реабилитации больных психоневрологическими и психосоматическими заболеваниями Л. 1979, 76–88.

Фресс П., Пиаже Ж. Экспериментальная психология. Прогресс, М.1975.

Heim C, Owens M.J. (Хейм К., Оуенс М. Дж.) Роль пережитых в раннем возрасте психотравмирующих событий в патогенезе депрессии. — WPA, Бюллетень по депрессии, 2001, 5, № 22, 3–7.

Шмидт П.Ю. Анабиоз, Академкнига, М.-Л., 1955.

Ясперс К. Общая психопатология. Практика, М. 1997.

Allen J.M., Lam R.W., Remik R.A., Sadovnick A.D. Depressive symptoms and family history in seasonal and nonseasonal mood disorders. Am. J. Psychiatry, 1993, 150, 443–448.

Andreasen N.C. Mania and creativity. In: Mania an evolving concept. Eds. Belmaker R. H., van Praag H. M., Spectrum Publ. 1980, 377–386.

Anderseanen N.C., Powers P.S. Overinclusive thinking in mania and schizophrenia. Brit. J. Psychiat. 1974, 125, 452–456.

Angst J, Perris C. Nosology of endogenous depression. Arch. Psychiatr. u. Nervenkrank, 1968, 210, 373–386.

Angst J. Clinical tipology of bipolar illness. In: Mania. An evolving concept. Eds. Belmaker R.H., van Praag H.M., Spectrum Publ., 1980, 61–76.

Arborelius L., Owens M.J., Plotsky P.M., Nemeroff C.B. The role corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. J. Endocrinology, 1999, 160, 1–12.

Asherson P., Walsh C., Williams J. et al. Imprinting and anticipation — are they relevant to genetic studies of schizophrenia? Brit J Psychiat, 1994, 164, 619–624.

Baillarger J. De folie a ddouble form. Ann. Mrd. Psychol. 1854, 6, 369–381. Baumann B., Rogerts B. Neuroanatomical studies on bipolar disorder. Brit. J Psychiat., 2001, 178 (suppl. 41), s142–s147.

Baron M., Gruen R., Asnis J, Kane J. Schizoaffective illness, schizophrenia and affective disorders. Morbidity risk and genetic transmission. Acta psychiatr. Scand., 1982, 65, 253–262.

Beck A.T. Depression; clinical, experimental and theoretical aspects. New York, 1967.

Bettelheim B. The empty fortress. New York, 1967.

Binittie A. A factoranalitical study of depression across cultures (African and European). Brit J Psychiat, 1975, 127, 559–563.

Bleuler E. Schizophrenia. In Anthology of French language psychiatric texts, 1999, 408–426.

Booker M., Hellekson K.J. Prevalence of seasonal affective disorder in Alaska. Am. J. Psychiatry, 1992, 149, 1176–1182.

Bremner J.D., Narayan M., Anderson E.R., Staib L.H., Miller H.L., Charney D.S. Hippocampal volume reducation in major depression Am J Psychiatry. 2000, 157, 115–117.

Bunney W.E., Murphy B.L., Goodwin F.K., Borge G.P. The switch process from depression to mania: relationship to drugs which alter brain amines. Lancet, 1970, 1, 7655, 1022–1927.

Cammer L. Schizophrenic children of manic-depressive parents. Dis. Ntrv. System, 1970, 31, 177–180.

Cohen R.M., Weingartner H., Smallberg S.A., PackarD., Murphy D.L. Effort and cognition in depression. Arch Gen Psychiatry, 1982, 32, 593–597.

Crow T.J. Invented commentaries on obstetric complications and schizophrenia / affective psichoses. Brit. J Psyciat., 2000, 176, 527–529.

Dager S.R., Khan A., Cowley D. et al. Characteristics of placebo response during long-term treatment of panic disorder. Psycopharmacol. Bull, 1990, 26, 273–278.

Dalen P. Family history, the electroencephalogram and perinatal factors in manic condition. Acta Psychiat Scandinavica, 1965, 41, Блейлер Е. Аффективность, внушаемость и параноя. Одесса, 1929, 527–563.

Dworkin R.H., Lenzenweger M.F., Moldin S.O. et al. A multidimensional approuch of the genetics of schizophrenia. Amer. J. Psychiatry, 1988, 145, 1077–1083.

Falret J. La folie circulaire on a formes alternes. Arch. gen. de med., 1878, 49–61.

Garcia-Borreguero D., Jacobsen M., Murphy D.L., Joseph-Vanderpool J.R., Chiara A., Rosenthal N.E. Hormonal responses to the administration of m-Chlorophenylpiperozine in patients with seasonal affective disorder and controls, Biol. Psychiatry, 1995, 37, 740–449.

Geddes J.R., Lawrie S.M. Obstetric complications and schizophrenia: meta-analysis. Brit. J. Psychiat. 1995, 167, 786–793.

Gershon E., Bunney W., Leckman J., et al. The inheritance of affective disorders. Behav. Genetics. 1976, 6, 227–261.

Goddard A.W., Mason G.F., Almai A. at al. Reductions in occipital cortrx GABA levels in panic disorder detected with IH-magnetic resonance spectroscopy. Archives Gen. Psychiatry, 2001, 58, 556–561.

Goldberg J.F., Harrow M., Whiteside J.E. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. Amer. J. Psychiat. 2001, 158, 1265–1270.

Goodwin G.M. Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involment of the frontal lobes in depression. J Psychopharmacology, 1997, 11, 115–122

Gorwood P., Leboyer M., Falissard B., Jay M., Rouillon F.,Feingold J. Anticipation in schizophrenia: New light on a controversial problem. Amer. J. Psychiat. 1996, 153, 1173–1177.

Gottesman I.I. Shizophrenia genesis: the origin of madness. 1991, N.Y.

Gottesman I.I., Bertelsen A.. Confirming unexpressed genotyps for schizophrenia. Risk of the offspring of Fisher's Danish identical and fraternal discordant twins.

Arch. General Psychiat. 1989, 46, 867–872.

Graddock N., Jones J. Molecular genetics of bipolar disorder. British journal psychatry, 2001, 178 (suppl. 41), s128-s133.

Grunebaum M.F., Oquendo M.A., Harkavy-Friedman D.J., Ellis S.P., Li S., Haas G.L., Malone K.M., Mann J.J. Delusions and suicidality. Am. J. Psychiat., 20001, 158, 742–747.

Jackson J.H. The factors of insanities. Selected writings of J.H. Jackson. Ed. J.Taylor. London, v.2, 1932.

Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regula tion of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. Endocrin. Rev. 1991, 12, 118–134.

James N.M. Early- and late-onset bipolar affective disorder. Arch. Gen. Psychiat. 1977, 34, 715–717.

Jotkowitz M.W., Gershon S. Manic reactions following combined «Tofranil» (imipramine) and electroconvulsive therapy. Med. J Austral., 1962, 1, 87–90.

Kahlbaum K. Die Gruppierung der psychischen Krankheiten. Danzig, 1863.

Kendler K.S., Ntale M.C., Kessler R.S., Heath A.C., Eaves L.J. Childhood parental loss and adalt psychopatology in women. Arch. Gen. Psychiat. 1992, 49,109–116.

Kendell R.T., McInneny K., Juszczak E., Bain M. Obstetric complications and schizophrenia. Two cases — control studies based on structured obstetric records. Brit J Psychiat., 2000, 176, 516–522.

Kety S.S. Schizophrenic illness in the families of schizophrenic adoptes: findings from Danish national sample. Schizophrenia Bulletin, 1988, 14, 217–222.

Kleist K. Berichte uber endogenen Verblodungen. Allg. Z. Psychiat., 1919, 75, 242.

Koob G.F., Heinrichs S.C., Pich E.M., Menzaghy F., Baldwin H., Miczek K., Britton K.T. The role of corticotropin-releasing factor in behavioral responses to stress. In Corticotropinreleasing factor; Basic and clinical studies of a neuropeptide, pp 277–295, 1993.

Kraepelin E. Psychiatry, Bd 2, Leipzig, 1904.

Kraepelin E. Die Erscheinungsform des Irreseins. Zschr. Ges. Neurol. U. Psychiatry, 1920, Bd.62, 1–29.

Kreapelin E. Manic-Depressive insanity and paranoia. E.&S. Livingstone, 1921.

Kraines S. H. Mental depression and their treatment. N.Y., 1957.

Kunugi H., Manko S., Murray R.M. Obstetric complications and schizophrenia: prenatal underdevelopment and subsequent neurodevelopmental impairment. Brit. J psychiat., 2001, suppl.40), s25-s29.

Laborit H. On the mechanism of activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal reaction to changes in the environment (the «alarm reaction»). Resustitation, 1976, 5, N 1, 19–30.

Lehmann H.E. Psychiatric concepts of depression: nomenclature and classification. Canad. Psychiatric Assotiation Journal, 4, suppl. 1959, 1–10.

Leonhard K. Aufteilung der endogenen Psychosen. Berlin, 1957.

Lerner Y. The subjective experience of mania. In Mania an evolving concept. Eds Belmaker R.H., van Praag H. M. Spectrum publ. 1980, 77–88.

Maj M. A family study of two subgroups of schizoaffective patients. Br J Psychiatry. 1989, 154, 640–643.

McEwen B.S., Gould E.A., Sakai R.R. The vulnerability of the hippocampus to protective and destructive effects of glucocorticoids in relation to strss. Br J Psychiatry, 1992, 160, Suppl 15, 18–23.

Meador-Woodruff J.H., Greden J.F., Grunhaus L., Haskett R.F. Severity of depresssion and hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation: identification of contributing factors. Acta Psychiatr Scand, 1990, 81, 364–371.

Mendlewicz J., Rainer J.D. Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. Nuture, 1977, 268, 327–329.

Minkowsky E. The notion of loss of vital contact with reality and its applications in psychopathology. In Anthology of French language psychiatric texts. 1999, 512–530.

Morel D.A. Traite' des maladies mentales. — Paris, Masson, 1860.

Munk-Jorgensen P., Ewald H. Epidemiology in neurobiological research: exemplified by the influenza — schizophrenia theory. Brit. J. Psychiat., 2001, 178 (suppl. 40), s30-s32.

Nakano N., Wenner M., Inagski M., Kugaya A., Akechi T., Matsuoka Y., Sugahara Y., Imoto S., Murakami K., Uchitomi Y. Relationship between distressing cancer-related recollections and hippocampal volume in cancer survivors, Am J Psyciatry, 2002, 159, 2087–2093.

Nemeroff C.B. The role of corticotropin-realising factor in the pathogenesis of major depression. Pharmocopsychiat. 1988, 21, 76–82.

Nemeroff C.B., Owens M.J., Heim C. et al. Early life stress and vulnerability to depression: Preclinical and clinical studies. CINP Glargow 12–16 July 1998.

Nutt D.J. Mazilia A. New insights into the role of the GABAa-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. Brit. J. Psychiatry, 2001, 179, 390–397.

Nylander P-O., Engstrom Ch.,Chotai J., Wahlstrom J., Adolfsson R.. Anticipacion in Swedish familis with bipolar affective disorder. J. Med. Genet. 1994, 31, 686–689.

Okasna A. Differential aspects of the psychopathology of Egiptian depressives. In: Psychopathology of depression. Psychiat. Fenn. Suppl., 1980,185–191.

Oren D.A., Jacobsen F.M., Wehr T.A., Cameron C.L., Rosenthal N.E., Predictors of response to phototherapy in seasonal affective disorder. Compr. psychiatry, 1992,33, 111–114.

Papadimitriou G.N., Kerkhofs M., Kempenaeres C., Mendlewicz J. EEG sleep studies in patients with generalized anxiety disorder. Psychiatry res. 1988, 8, 81–89.

Parnas J., Bovet P., Zahavi D. Schizophrenic autism: clinical phenomenology and pathogenetic implications. World Psychiatry, 2002, 1, №3, 131–136.

Poldinger M. Suicidal tendencies, anxiety, and depression. In: Depressive illness, ed. P. Kielholtz, 1972, 63–72.

Puig-Antich V., Goetz D., Davies V. et al. A controlled family history study of prepubertal major depressive disorder. Arch. Gen. Psychiatry, 1989, 47, 238–248.

Reveley A.M., Relevey M.A., Clifford C.A. Lancet, 1982, i, 540–541.

Richards R.I., Sutherland G.R. Dynamic mutations: A new class mutations causing human disease. Cell, 1992, 70, 709–712.

Rodin I., Thompson C. Seasonal affective disorders. Advances psychiat. Treatment, 1997, 3, 352–359.

Rosenthal D., Wender P.H., Kety S. S., Welner J. The adopted-away offspring of schizophrenics. Amer. J. Psychiatr., 1971, 128, 307–311.

Sainsbury P. Suicide and depression. In. Psychopathology of depression<. Eds. Achte K., Aalberg V., Lonnqvist J. 1980, 259–267.

Serretti A., Rietschel V., Lattuada E., Krauss H., Held T., Nothen M.M., Smeraldi E. Archives Gen. Psychiat. 1999, 56, 7, 799–801.

Sharma T., Lancaster E., Lee D., Lewis S., Sigmundsson T., et al. Brain changes in schizophrenia. Volumetric MRI study of families multiply affected with schizophrenia — The Maudsley Family Study 5. British J psychiatry, 1998, 173, 132–138.

Sacomoto K., Nakadaira S., Kamo K., Kamo T.,Takahashi K. A longitudinal follow-up study of seasonal affective disorder. Am. J. Psychiatry, 1995, 152, 862–868.

Thompson Ch., Raheja S.K., King E.A. A follow-up study of seasonal affective disorder. Brit J Psychiat. 1995, 167, 380–384.

Tiihonen J. Kulkka J. Rasanen P. at al. Cerebral benzodiazepine binding and distribution in generalized anxiety disorder. Molecular Psychiatry, 1997, 6, 463–471.

Vythilingam M., Heim Ch., Newport J., Miller A.H., Anderson E., Bronen R., Brummer M., Staib L., Vermetten E., Charney D.S., Nemeroff C.B., Bremner J.D. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. Am J Psychiatry, 2002, 169, 2072–2080.

Ward N.G., Bloom v.L., Dworkin S., Fawcett J., Narasimhachari N., Friedel R.O. Psychobiological markers in coexisting pain and depression: toward unified theory. J clinical psychiatry, 1982, 43, 32–41.

Wernicke K. Grundriss der Psichiatrie in klinishe Vorlesungen. Leipzig, 1896.

мое — два вида част?? «стабость триггера /44x74=3200
КТО ГЛАВНЕЕ. БИОХИМ/ФИЗИОЛ или ПСИХИАТР (психол)/ПОВЕДЕНИЕ Каковы их взаимоотношения и ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ в онто- и филогенезе?

На этом заканчивается рукопись Юрия Львовича, над которой он работал до последних дней жизни.

Послесловие



Тонкий, открытый и мудрый Юрий Нуллер ушел в мир иной. Незадолго до смерти, разговаривая со мною по телефону, он сказал: «Я выбрал себе плохую смерть...». Ровный голос, спокойные интонации, отстраненный разговор о метастазах, о боли. Но больше, гораздо больше — о психиатрии, о невозможности сидеть за письменным столом.

Нас познакомил Коротич. Храбрый рыцарь гласности и перестройки, редактор «Огонька» боялся публиковать мое интервью «без комментария уважаемого специалиста». Журналистка обратилась к Нуллеру.

Потом мы познакомились лично. И стали друзьями. Теплыми, искренними, без закрытых тем в общении и смягчающих эмоции эвфемизмов. В таком возрасте не заводят новых друзей, их теряют. Или отталкивают. Юра был не по возрасту молодым. Что это было? Индивидуальная физиология? Обостренное сталинским ГУЛАГом желание жить, дышать, наслаждаться каждой секундой, каждой минутой обыденности? Не знаю.

Его любили и боялись. Его любили молодые врачи, пациенты, родственники пациентов. Красивый, статный, умный, он нравился женщинам. Его лагерные воспоминания ужасали слушателей точными человеческими подробностями, отсутствующими у Солженицына.

Его боялись «карьерные» психиатрические профессора, не дотягивающие до высоты его интеллекта. Боялись дураки

и проходимцы от психиатрии, коих в нашей постсоветской жизни «вверху» немеряно.

Со мною он часто говорил о зоне. Острая память молодых впечатлений, детали быта, самоанализ — все это сквозило, как я ощущал, одной лишь не проговариваемой вслух мыслью: «Этот захватывающий опыт инобытия опасен, не нужен, неизбежно ведет к озверению...».

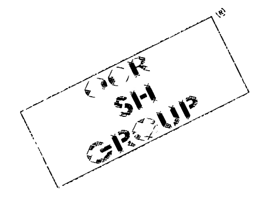
Юра не просто любил жизнь. Он наслаждался ею. Наслаждался умной книгой, возможностью написать и опубликовать свою научную статью, искренней профессиональной дискуссией.

Здесь, в Киеве, до болезни он бывал часто. С нами ему было тепло и комфортно. И часто, уже болея, говорил мне в телефонную трубку: «Знаешь, будет теплее, соберусь к вам, в Украину. Пригласим заранее Свету Полубинскую и — несколько недель втроем. Опять съездим в Тернополь, еще куда-нибудь...».

Не сложилось. Не приедет. Ушел. Навсегда. Но оставил (успел) последнюю свою книгу. Мудрую, интеллигентную и такую необходимую всем нам, живым.

А еще оставил беспомощных и безденежных жену и внучку.

Семен Глузман,
ноябрь 2003 г.



Наукове видання

НУЛЛЕР Юрій Львович

СТРУКТУРА ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ

(російською мовою)

Комп'ютерна верстка *Н. Погорєловоі*

Підписано до друку 25.01.08. Формат 84×108/32. Папір офс.
Гарнітура JournalC. Друк офс. Ум. друк. арк. 6,72. Ум. фарб.-відб. 6,82.
Обл.-вид. арк. 6,24.

Міжнародний Благодійний Фонд «Видавництво СФЕРА».
Україна, 04107, м. Київ, пров. Делегатський, 3.
Тел.: (044) 483-06-60, факс: (044) 483-32-89. E-mail: sphera@viaduk.net.
Свідоцтво про внесення у Державний реєстр видавців
ДК № 233 від 07.11.2000 р.